

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2014

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2014

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 avril 2014

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux

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

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 11 mars 2011 pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le développement de la résistance aux antibiotiques est devenu au cours de la dernière décennie, aux plans international et européen, une préoccupation majeure en termes de santé humaine et animale. En effet, cette évolution remet en question l'efficacité des médicaments et peut aggraver le pronostic de certaines maladies infectieuses, avec des conséquences sociales et économiques importantes.

Depuis une dizaine d'années, l'Afssa, devenue l'Anses depuis le 1^{er} juillet 2010, se mobilise sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle a notamment réalisé en 2006 un rapport intitulé « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* ». Ce rapport décrit les mécanismes de la résistance bactérienne qui peut faire suite à l'usage des antibiotiques chez l'animal, ainsi que les mécanismes de diffusion de l'antibiorésistance aux bactéries d'importance en médecine humaine. Les conclusions et les recommandations de ce rapport portaient essentiellement sur l'amélioration des outils d'information (données sur les usages des antibiotiques et sur la résistance bactérienne) et sur les modalités de production, d'analyse et d'interprétation de ces informations. Ces outils sont un pré-requis indispensable à la mise en œuvre d'actions, visant à une utilisation maîtrisée des antibiotiques en élevage et à l'évaluation des conséquences sur la santé humaine.

Tous les pays doivent aujourd'hui relever le défi de rendre compatible la maîtrise indispensable de la résistance des bactéries aux antibiotiques, avec la nécessité de soigner les hommes et les animaux, atteints de maladies bactériennes. La lutte contre ces maladies infectieuses, tant chez les hommes que chez les animaux, est en effet une question centrale de santé publique.

Après de nombreux échanges avec les différentes parties prenantes et les scientifiques durant l'année 2011, le ministère en charge de l'agriculture a initié un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire pour la période 2012-2017, appelé Ecoantibio 2017, de manière à coordonner et potentialiser les efforts de tous les acteurs impliqués dans ce domaine. Ce plan est cohérent avec le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 conduit par le ministère en charge de la santé, ainsi qu'avec le plan d'action de la Commission européenne pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens.

Dans ce cadre, l'Anses a décidé de mobiliser ses moyens pour préciser, sur une base scientifique, les mesures les plus appropriées à mettre en œuvre, dans le domaine de la santé animale, pour une politique efficace de lutte contre l'antibiorésistance. Au travers d'une auto-saisine, l'Anses a ainsi conduit une évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale, à titre préventif, métaphylactique ou curatif dans les différentes productions animales (ruminants, porcs, volailles, lapins et poissons), les chevaux et les animaux de compagnie.

Le présent Avis, accompagné du rapport d'expertise collective, apporte aujourd'hui des éléments scientifiques et des recommandations pour chaque filière ou espèce animale, dans un contexte très actif aux plans national et européen vis-à-vis de la lutte contre l'antibiorésistance. Il est notamment complémentaire des actions actuellement prévues dans le projet de Loi d'Avenir pour l'agriculture.

L'auto-saisine soulignait certaines limites au champ de l'expertise, reprises ci-après :

- Les coccidiostatiques utilisés en tant qu'additifs ne sont pas intégrés dans le champ de la saisine ;
- L'expertise proposée ne prend pas en compte l'environnement en tant que réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance ;
- Le risque d'exposition humaine à des bactéries d'origine animale porteuses de gènes d'antibiorésistance, quelle que soit la voie d'exposition, ne fait pas l'objet d'une évaluation spécifique dans le périmètre de cette auto-saisine. Ne seront notamment pas envisagés :
 - Le risque d'exposition de certaines catégories professionnelles (éleveurs, vétérinaires, fabricants d'aliments médicamenteux) à l'infection par de telles bactéries ;
 - Le risque lié à la consommation de denrées alimentaires d'origine animale contaminées par des bactéries résistantes, quelle que soit l'origine de ces denrées (France ou pays tiers).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Santé animale (SANT) », « Alimentation animale (ALAN) » et « Médicaments vétérinaires (MV) ». Le CES SANT a été désigné pilote pour cette auto-saisine.

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Antibiorésistance », sélectionné après appel à candidatures. Créé le 11 octobre 2011, le groupe de travail était constitué de 27 experts issus des domaines de la recherche, de l'évaluation de risque et de la médecine vétérinaire.

Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au cours de différentes réunions entre 2012 et 2014 (CES ALAN : 15 mai 2012, 9 juillet, 12 novembre et 10 décembre 2013 / CES MV(ou ancienne CNMV) : 14 février et 26 juin 2012, 21 janvier 2014 / CES SANT : 4 juillet 2012, 18 septembre, 20 novembre et 18 décembre 2013).

Le rapport d'expertise collective final a été validé le 5 février 2014 par le CES SANT, après relecture par les CES ALAN et MV. Les CES ont notamment adopté les conclusions et recommandations qui figurent dans le présent Avis.

La réflexion a comporté trois étapes pour atteindre l'objectif fixé par l'auto-saisine :

- Une première étape de recensement, ciblant :
 - Les usages des antibiotiques dans les différentes productions animales, ainsi que chez les chevaux et les animaux de compagnie (canins et félins), sur un plan essentiellement qualitatif ;
 - Les outils (méthodes de mesure, indicateurs) et les dispositifs (réseaux, plans de surveillance) de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance pour les bactéries isolées des animaux ;
 - Les principales résistances rencontrées en 2012 dans le domaine de la santé animale.
- Une deuxième étape d'évaluation :
 - Evaluation des outils ou dispositifs de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance chez les bactéries isolées des animaux ;
 - Evaluation du risque de sélection d'antibiorésistances, dans les différentes filières et les différentes espèces animales, au regard des recensements réalisés et de la connaissance des mécanismes qui sous-tendent l'antibiorésistance ;
 - Evaluation des risques associés aux pratiques en médecine vétérinaire des animaux de rente et de compagnie.
- Une troisième étape portant sur des propositions et des recommandations visant à réduire, à éviter ou à supprimer des pratiques à risque en médecine vétérinaire.

Le traitement de cette auto-saisine a nécessité 9 réunions plénières, 15 réunions de sous-groupes (Ruminants [vaches laitières, vaches allaitantes, veaux de boucherie, ovins lait, ovins viande, caprins] ; Porcs / Volailles, lapins ; Poissons/Équidés/Chiens et chats ; Outils de surveillance) et 22 auditions des différents acteurs des filières de l'alimentation animale et des productions animales, de manière à collecter des données pertinentes relatives aux modes d'utilisation des antibiotiques.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL, VALIDÉES PAR LES CES.

3.1. Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance

Les facteurs influençant l'émergence, la sélection et la dissémination des résistances aux antibiotiques sont nombreux et de différentes natures : biologique, écologique, pharmacologique et épidémiologique. Les mécanismes de résistance dépendent à la fois de chaque bactérie, de la population bactérienne dans laquelle elle se trouve et de chaque molécule antibiotique. L'appréhension de ces mécanismes nécessite de se placer à différents niveaux de l'échelle du vivant et d'en investiguer chaque élément : du gène aux populations bactériennes. Depuis la découverte, dans les années 1970 et 1980, de supports génétiques de la résistance mobiles, aptes à favoriser la diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques dans les populations

bactériennes, les niveaux d'investigation se sont affinés. Désormais, la caractérisation moléculaire de la résistance bactérienne intervient de façon déterminante dans l'analyse des phénomènes observés et surveillés.

De ces éléments de connaissance, il ressort les points clés suivants :

- Toute utilisation d'antibiotique peut conduire à la sélection puis au maintien et à la diffusion de gènes de résistance chez les bactéries ;
- Un animal peut acquérir des bactéries résistantes et les héberger durablement même s'il ne reçoit pas d'antibiotique c'est-à-dire en l'absence de pression de sélection ;
- Une fois la résistance à un antibiotique acquise et sélectionnée, il est possible d'en faire décroître la fréquence mais pas de la faire disparaître. Elle restera présente à bas bruit dans la population bactérienne et pourra ré-émerger en présence d'une pression de sélection ;
- L'utilisation d'un antibiotique peut sélectionner la résistance à cet antibiotique et aux molécules appartenant à la même famille (résistance croisée). Dès lors que la bactérie héberge des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques (multi-résistance), l'usage d'un antibiotique d'une des familles sélectionnera également pour l'ensemble des gènes de résistance de la bactérie (co-sélection). Ainsi, l'arrêt de l'utilisation d'une famille d'antibiotiques ne va pas forcément conduire à une diminution de la résistance pour cette famille ;
- La pression de sélection est un facteur important à prendre en compte dans l'évolution de la résistance mais la dissémination des bactéries résistantes et/ou des déterminants génétiques de la résistance est tout aussi importante et fonction d'autres facteurs, tels que les mesures d'hygiène, la biosécurité, la maîtrise des différents paramètres zootechniques ;
- La proportion de bactéries résistant à une famille d'antibiotiques est à la fois fonction de l'usage des antibiotiques mais aussi de la nature des clones bactériens et supports génétiques de cette résistance (compétitivité de la bactérie, diffusibilité, etc.) ;
- Les différentes espèces bactériennes ne réagiront pas forcément de la même manière à la pression de sélection par un antibiotique (caractéristiques génétiques), ni aux facteurs de dissémination (écologie de la bactérie) ;
- L'administration d'un antibiotique chez un animal ou un homme cible la bactérie pathogène visée par le traitement, mais expose également d'autres populations bactériennes à cet antibiotique, notamment les bactéries des flores commensales, sur lesquelles la pression de sélection s'exerce également. Ces dernières contribuent largement à la diffusion des gènes de résistance au sein de leur réservoir ;
- Privilégier l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit, permet de diminuer la pression de sélection exercée sur les différentes bactéries exposées à l'antibiotique. Cela implique toutefois un meilleur ciblage des espèces bactériennes à l'origine de la maladie.

L'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale suppose d'identifier et de définir les différents modes de traitement des animaux. Trois modes de traitement ont été définis :

Préventif : traitement appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour la maladie infectieuse. Le traitement préventif peut être individuel ou collectif ;

Métaphylactique : traitement des animaux cliniquement malades et des autres animaux d'un même groupe qui sont encore cliniquement sains, mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades ;

Curatif : traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.

Les types de traitements antibiotiques peuvent influencer le risque de développement de l'antibiorésistance. Lors d'un traitement préventif, le risque associé à la pression de sélection exercée sur les bactéries des flores commensales est présent chez tous les animaux traités, alors que le bénéfice thérapeutique est dépendant de la présence effective de la bactérie pathogène, qui n'est que suspectée. Le rapport bénéfice sur risque des traitements préventifs apparaît donc comme défavorable en matière de risque de résistance aux antibiotiques. Le traitement métaglycémique est considéré par les experts comme une modalité pertinente, dans la mesure où il peut améliorer le rapport bénéfice sur risque par rapport au traitement préventif. En outre, il faut souligner qu'en médecine vétérinaire, les traitements ne peuvent être envisagés dans certaines espèces que pour l'ensemble d'un groupe d'animaux.

Les facteurs intervenant dans la sélection et la dissémination des résistances aux antibiotiques sont nombreux. Ils montrent la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance. Ainsi, la réduction de cet usage est un des leviers d'action importants mais ne doit pas être le seul pour maîtriser le risque associé à l'antibiorésistance chez les animaux.

3.2. Surveillance de l'utilisation des antibiotiques et des résistances des bactéries

• Surveillance de la résistance des bactéries pathogènes

Depuis plus de 30 ans, la France est dotée d'un dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux (réseau Résapath). Les laboratoires d'analyses participant au réseau mettent en commun les résultats des antibiogrammes commandés par les vétérinaires (en 2012, 31 211 antibiogrammes provenant de 64 laboratoires ont été collectés).

La résistance aux antibiotiques de dernières générations est particulièrement suivie.

- La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3G/C4G) concerne surtout l'espèce *E. coli*. Cette résistance diminue chez les poules et poulets, mais continue d'augmenter chez les veaux, les chiens et les chevaux. Néanmoins, elle reste encore la plus élevée chez les poules et poulets par rapport aux autres groupes d'animaux. La proportion d'*E. coli* résistants aux C3G/C4G est deux fois plus élevée chez les poulets de chair que chez les poules pondeuses ; chez les bovins, la contribution essentielle à la résistance aux C3G/C4G provient des veaux de boucherie ; chez les carnivores domestiques, les souches résistantes aux C3G/C4G ont souvent de fortes similitudes avec les souches humaines.
- En ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones, une tendance à la baisse est observée pour la plupart des espèces animales (stabilisation pour les bovins).
- La multirésistance est fréquente dans la plupart des filières, en particulier pour les souches résistantes aux C3G/C4G. Ce phénomène est plus marqué chez les bovins, chevaux et chiens.

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est rarement isolé de prélèvements d'origine infectieuse chez les animaux de rente. En effet, il est quasi inexistant chez les bovins et en proportion très faible chez les poules et poulets. Chez le porc, la faible fréquence des infections à *S. aureus* ne permet pas de quantifier la proportion de SARM dans le cadre du Résapath. Néanmoins, cette résistance a déjà été décrite en France chez le porc (portage). Chez le chien, elle est faible également, et la plupart des SARM identifiés sont des clones humains. Les plus fortes proportions de souches de *S. aureus* résistantes à la céfoxitine (marqueur de la résistance à la méticilline) sont mesurées chez le cheval, des analyses complémentaires sont en cours pour confirmer ces données au plan moléculaire.

- **Surveillance de la résistance des bactéries commensales et zoonotiques**

Les plans de surveillance à l'abattoir, mis en place pour surveiller la résistance aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques (*Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* et *coli*) et commensales (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *faecalis*), sont harmonisés pour les principales productions animales au niveau de l'Union européenne(UE) depuis 2004.

Mis en place en France depuis plus de 10 ans pour le poulet de chair et le porc, ces dispositifs de surveillance ont permis d'observer la réduction progressive chez *Enterococcus faecium* de la résistance aux principaux antibiotiques facteurs de croissance utilisés avant 2002.

Depuis 2006, ils ont également permis d'observer l'augmentation de la résistance aux quinolones et aux bêtalactamines chez les isolats d'*E. coli* collectés chez le poulet de chair et une relative réduction de la plupart des principales résistances aux antibiotiques chez les isolats d'*E. coli* en production porcine.

Ces dispositifs évoluent en 2014 pour mieux appréhender le développement de la résistance aux céphalosporines chez les entérobactéries (*Salmonella sp.* et *E. coli*) et surveiller plus d'espèces animales (veau, dinde).

Des études de prévalence ciblées ont également été initiées dans le cadre national et communautaire pour estimer la prévalence de certains phénotypes de résistance (Entérocoques résistant à la vancomycine, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *E. coli* résistant aux céphalosporines).

Ces systèmes de surveillance de la résistance contribuent à détecter des émergences et à déterminer les tendances en matière de pourcentage de résistance. D'une part, ils sont des instruments indispensables pour informer les décideurs qui adoptent les politiques d'usage prudent des antibiotiques ; d'autre part, ils contribuent à la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents au développement de la résistance. Ils sont complétés par des enquêtes afin d'étudier les émergences et d'identifier les voies et modalités de transmission. Les nouveaux outils de typage moléculaire contribuent à renforcer la capacité de caractérisation des clones bactériens, des mécanismes et des supports de la résistance et améliorent les capacités d'évaluation du risque pour la santé animale et humaine.

- **Surveillance des usages**

Depuis 1999, la France dispose d'un outil de surveillance national de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire (suivi des ventes) mis en place par l'Agence nationale du médicament vétérinaire.

Ce suivi permet d'établir les tendances de l'évolution des pratiques en matière d'antibiothérapie chez les différentes espèces animales. Toutefois, les volumes de vente d'antibiotiques ne traduisent pas précisément leur utilisation. En effet, les antibiotiques récents sont plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité d'antibiotique plus faible. Ainsi, une diminution du volume des ventes ne traduit pas forcément une diminution de l'utilisation. C'est pourquoi le calcul¹ de l'exposition des animaux aux antibiotiques est nécessaire pour mieux refléter la réalité.

Entre 2011 et 2012, l'exposition aux antibiotiques a diminué de 19,9 % pour les lapins, de 10,1 % pour les porcs, de 8,4 % pour les carnivores domestiques, de 5,6 % pour les volailles et de 0,6 % pour les bovins.

¹ Le calcul de l'exposition prend en compte la posologie, la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale concernée au cours du temps.

Toutes espèces animales confondues, le niveau d'exposition des animaux aux médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en 2012 revient à un niveau voisin de celui de 1999, année de lancement du plan de surveillance (+ 1,1 %) et du début de l'interdiction des additifs antibiotiques facteurs de croissance. Depuis 2007, on observe une baisse continue, se traduisant par une diminution globale de l'exposition de 10,9 % sur les 5 dernières années.

Par rapport à 1999, le volume des ventes d'antibiotiques ont diminué de près de 41,2%. Il a diminué de 14% entre 2011 et 2012. Mais la diminution globale observée s'explique en partie par une augmentation de l'utilisation de molécules plus récentes et plus actives dont notamment les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Ainsi, comparé à 1999, le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a quasiment été multiplié par deux et celui aux céphalosporines presque triplé, même si on note une stabilisation de l'exposition depuis trois à cinq ans selon les molécules.

En complément de cet outil de suivi, des enquêtes sur la prescription par les vétérinaires et les conditions d'utilisation au sein des élevages ont permis de mieux caractériser les périodes d'exposition, d'étudier l'évolution des pratiques et de mettre en évidence la variété des profils d'utilisation.

Ces différents dispositifs de surveillance sont complémentaires et ont contribué à la sensibilisation des prescripteurs et des utilisateurs sur la nécessité de faire évoluer les pratiques vers un moindre usage des antibiotiques.

Désormais, afin de préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique disponible et d'optimiser son usage, il est recommandé de mettre en place des outils de surveillance pérennes et évolutifs de l'usage et de la résistance aux antibiotiques par espèce animale, par filière, type de production et d'affiner la connaissance jusqu'au niveau de l'élevage. Le but est d'adapter et de faire évoluer les prescriptions vétérinaires, les mesures de prévention et de protection sanitaire afin de permettre un usage thérapeutique optimisé des antibiotiques.

Ainsi, les outils actuels doivent évoluer pour accompagner les efforts des professionnels qui visent à mieux et moins utiliser les antibiotiques :

- Concernant le suivi de l'utilisation des antibiotiques : la mise en place d'outils de surveillance pérennes au niveau d'un système d'élevage couplée au suivi de la prescription vétérinaire, permet une analyse factuelle de l'utilisation d'antibiotiques. Associés à des outils d'analyse statistique, ces systèmes peuvent contribuer à développer un comportement d'utilisation responsable et durable. Ainsi, il est recommandé de mettre en place un outil de traçabilité de toutes les prescriptions et délivrances des médicaments anti-infectieux, dans toutes les productions animales. Le programme d'analyse de données, attaché à cet outil de traçabilité, doit permettre d'établir un tableau de bord de l'utilisation d'antibiotiques dans chaque élevage, fournissant ainsi à l'éleveur et au vétérinaire une base d'évaluation et de mise en application de mesures correctives, lorsque nécessaire. Au-delà, un tel dispositif doit permettre la mise en place d'un suivi vétérinaire renforcé et régulier des élevages ayant une forte utilisation d'antibiotiques, dans l'objectif d'y instaurer des mesures préventives.

Les experts soulignent par ailleurs le risque de voir se développer des circuits de vente parallèles et illicites, qu'il est nécessaire aussi de surveiller ;

- Concernant le suivi de la résistance des bactéries pathogènes : il est nécessaire d'étendre ces outils aux espèces animales actuellement non renseignées (poissons notamment) et aux bactéries peu étudiées (mycoplasmes). Il est également recommandé d'affiner le recueil des informations au sein des systèmes de production et des régions de production. Il faut en outre encourager la mise en place d'un tel outil au niveau communautaire ;

- Concernant les antibiogrammes, il est nécessaire de les adapter à la médecine vétérinaire : les données de résistance fondées sur l'analyse des résultats d'antibiogrammes réalisés sur les bactéries animales permettent un suivi des tendances dans les différentes filières de production, et constituent un certain baromètre de l'efficacité des mesures prises en matière d'usage. Néanmoins, la valeur clinique pronostique d'un antibiogramme vétérinaire reste largement perfectible, eu égard à la diversité des espèces animales et des antibiotiques utilisés. Il est recommandé, dans le cadre d'une approche PK/PD, de fournir les outils nécessaires à un meilleur ajustement des posologies et des indications thérapeutiques de chaque molécule, afin de conférer une meilleure valeur prédictive positive à l'antibiogramme vétérinaire.
- Le suivi de la résistance des bactéries commensales est tout aussi important que celui des bactéries pathogènes en médecine vétérinaire. Les experts recommandent que cette surveillance prenne en compte des bactéries représentatives du microbiote intestinal et des risques de transmission de gènes. Il est également souhaitable d'améliorer la sensibilité de ce dispositif aux émergences. L'intérêt de disposer d'éléments d'information sur l'évolution de la résistance à d'autres stades de production que le stade final de l'abattage est également souligné. Enfin, les experts notent l'intérêt de l'exploration de nouvelles approches de surveillance au niveau du génome en vue de renforcer l'information moléculaire ;
- Il serait pertinent d'évaluer le rôle de la chaîne alimentaire dans la transmission des gènes de résistance à l'homme et en particulier de mettre en place une surveillance ciblée sur les produits d'origine animale, pour les produits d'origine communautaire comme pour les produits d'importation, compte tenu de l'importance des échanges de denrées alimentaires au niveau international.

3.3. Recensement des usages des antibiotiques et des pratiques à risque et recommandations

Le recensement des pratiques d'antibiothérapie a été effectué par le groupe de travail, d'une part sur la base des résultats d'enquêtes terrain réalisées par l'Anses dans les différentes filières animales et d'autre part, sur la base des connaissances des experts dans ce domaine et à partir d'auditions d'un grand nombre de représentants vétérinaires spécialisés dans les différentes espèces animales, dont la liste figure dans le rapport d'expertise collective.

Ce recensement a été réalisé sur une période donnée de référence (2010-2011) et s'est appuyé en grande partie sur les informations recueillies des pratiques connues. En effet, hormis les rapports sur le suivi des ventes d'antibiotiques et les résultats des enquêtes de pharmaco-épidémiologie, publiés par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) et par les laboratoires de l'Anses, il ressort que très peu de données bibliographiques sont disponibles sur les modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

En l'absence d'enquêtes chiffrées sur les modalités d'utilisation des antibiotiques pour toutes les espèces animales ciblées par la saisine, les données de ce recensement sont essentiellement qualitatives.

Compte tenu des modalités de sa réalisation, ce recensement ne pouvait donc prétendre à une parfaite exhaustivité.

Cette étape a permis de constituer un outil de travail pour le GT tout au long du traitement de l'auto-saisine. Il a en particulier été mis en parallèle avec les résultats, sur 10 ans, des outils de suivi des ventes d'antibiotiques et de la résistance des bactéries et ce, pour chaque filière. Il a ensuite été utilisé dans le cadre de l'évaluation des modalités d'utilisation d'antibiotiques « à risque » par filière. Le rapport d'expertise collective reprend en détail ces éléments dans son chapitre 4.

De cette étape de recensement, il ressort une très grande diversité des pratiques vétérinaires selon les filières et espèces animales. Elle trouve son explication dans la diversité des modes d'élevage et des particularités physiologiques et pathologiques des espèces.

Comme indiqué précédemment, toute utilisation d'antibiotique présente le risque de sélectionner, amplifier ou de disséminer la résistance bactérienne. Cependant certaines pratiques présentent un risque plus élevé. L'objectif du groupe de travail était d'identifier ces dernières, qui peuvent être définies comme des pratiques chez une espèce animale donnée, conduisant à une sélection importante de bactéries résistantes (ou de déterminants de résistance), pouvant présenter un danger pour la santé en général (de l'homme, de l'animal, de l'environnement). L'identification des modes d'utilisation des antibiotiques « à risque », dénommées « pratiques à risque » devait donc reposer, dans l'esprit du groupe de travail, sur la comparaison entre les modalités d'utilisation des antibiotiques d'une part, et l'évolution des résistances des bactéries dans les différentes filières, d'autre part. Pour autant il n'est pas toujours possible d'établir un lien de causalité entre ces deux éléments, compte tenu de la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance, soulignée précédemment. Ainsi, le peu de résultats disponibles dans ce domaine incite à la réserve, en ce qui concerne l'évolution de l'antibiorésistance, associée ou non à des modes d'utilisation des antibiotiques.

Ces difficultés d'interprétation et l'impossibilité qui en découle d'évaluer directement les « pratiques à risque » à l'aune des données sur la résistance des bactéries, qu'elles soient pathogènes ou commensales, ont conduit le groupe de travail à adopter une démarche pragmatique d'évaluation de risque en plusieurs étapes, pour mettre en évidence des modes d'utilisation « à risque ». Cette démarche est résumée ci-après et fait l'objet d'une présentation exhaustive dans le rapport d'expertise collective.

La méthode développée s'est inspirée :

- du schéma d'analyse de risque de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) ;
- des méthodes utilisées dans des exercices de hiérarchisation, par l'attribution de notes aux critères pris en compte pour l'évaluation de risque ;
- des méthodes d'élicitation d'experts pour fixer un seuil d'acceptabilité dans les différentes pratiques d'utilisation des antibiotiques.

▪ **Pour établir une liste des pratiques à risque, deux étapes ont été mises en œuvre**

- 1^{ère} étape : elle a consisté à établir un classement des modalités d'utilisation des antibiotiques, représentées par le tryptique « antibiotique - voie d'administration – type de traitement » et à établir un seuil général d'acceptabilité de ces pratiques, indépendamment de l'espèce ou du stade de production.

Au cours de cette étape, les critères pour évaluer la dimension « conséquences » du risque (OIE) ont été retenus au regard de l'importance pour l'homme et l'animal, de manière indirecte, en prenant en compte les listes d'antibiotiques (prioritaires, critiques, très importants et importants) établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'homme et par l'OIE pour l'animal. Pour la dimension « exposition », les critères retenus sont la voie d'administration et le type de traitement (préventif, métaphylactique, curatif).

Le seuil d'acceptabilité des pratiques a été établi au moyen d'un questionnaire adressé aux experts du groupe de travail. Les pratiques dont la notation était supérieure au seuil d'acceptabilité du groupe ont été retenues comme pratiques à risque.

- 2^{ème} étape : elle a consisté à examiner, pour chaque espèce animale et chaque stade de production, l'ensemble des pratiques recensées. Au cours de cette étape, des facteurs de modulation ont été appliqués afin de prendre en compte d'éventuels facteurs additionnels (fréquence d'utilisation, données sur l'évolution de la résistance, co-sélection, traitement de

populations spécifiques d'animaux,...), ou de facteurs permettant de déclasser une pratique reconnue comme à risque lors de la première étape.

Ces 2 étapes successives ont abouti à une liste de « pratiques les plus à risque », pour chaque espèce animale et stade de production.

▪ **Evaluation et classification des pratiques à risque**

Le caractère indispensable de l'utilisation de chaque pratique a été examiné par les experts, ainsi que la présence d'alternatives avérées. Cette étape est importante car certaines pratiques peuvent être considérées à risque, mais ne peuvent être évitées aujourd'hui, en l'absence d'autres solutions.

A l'issue de cet exercice, chaque pratique à risque a été classée dans l'une des catégories suivantes :

- « *Pratique sans encadrement supplémentaire* » ;
- « *Pratique à encadrer* » (avec des recommandations d'encadrement), afin de cibler précisément les situations où cet usage d'antibiotique peut être envisagé ;
- « *Pratique à risque devant être abandonnée à terme* », grâce à la mise en place de mesures de substitution, car cette pratique reste aujourd'hui considérée comme indispensable, en l'absence de moyens alternatifs mis en place par la filière concernée ;
- « *Pratique à risque à abandonner sans délai* » : cette pratique à risque doit être immédiatement abandonnée, parce que jugée inutile, ou considérée comme une mauvaise pratique à corriger, ou jugée comme une pratique évitable, dans la mesure où il existe aujourd'hui des solutions alternatives.

Les résultats de cette évaluation sont présentés de manière exhaustive, pour chaque filière ou espèce animale, dans le rapport d'expertise collective.

▪ **Conclusions**

- **Prise en compte de la santé humaine** : Au cours de cette évaluation, le risque pour la santé humaine et/ou animale a été pris en compte dans ses différents aspects, y compris l'existence d'antibiotiques communs à l'homme et aux animaux. Ceci a notamment conduit le Groupe de Travail à recommander de réserver l'usage des céphalosporines de dernières générations et des fluoroquinolones à des situations particulières, qui doivent être bien identifiées par filières et strictement encadrées.
- **Pratiques préventives** : Il ressort de ce recensement des « pratiques à risque », une recommandation commune d'abandonner les pratiques d'utilisation des antibiotiques en préventif, immédiatement ou à terme.

Le traitement des animaux de compagnie : chiens et chats, ne fait pas exception, hormis pour les usages spécifiques en chirurgie, en dehors des opérations de convenue.

Pour les autres espèces, les experts signalent certaines situations pour lesquelles l'abandon de l'utilisation préventive d'antibiotique n'est pas immédiatement possible, bien qu'il s'agisse de « pratiques à risque ». Leur suppression nécessitera un délai, permettant aux professionnels de mettre au point et de s'approprier des mesures alternatives, mais les experts soulignent l'importance de rechercher sans tarder ces solutions de remplacement. Chaque filière a ses spécificités au regard des « pratiques à risque ». Aussi, le groupe de travail recommande-t-il que ces situations particulières soient listées en concertation avec les professionnels. Un premier inventaire a été effectué par le groupe de travail pour les différentes espèces. Ces listes doivent être régulièrement révisées en fonction des solutions alternatives disponibles et validées, et du contexte sanitaire. Dans ce cadre, des plans d'action et des calendriers d'application de mesures et des moyens alternatifs pourraient être établis.

- **Métaphylaxie** : De manière générale, toutes filières confondues, le recours au traitement de lots d'animaux par métaphylaxie nécessite une identification la plus précoce possible des animaux malades, ainsi qu'un encadrement vétérinaire renforcé. Les experts recommandent :
 - de définir les indicateurs appropriés de la métaphylaxie (nature et nombre seuil des indicateurs) ;
 - de définir collectivement les critères de décision d'une telle prescription, sur la base des valeurs d'indicateurs ;
 - d'encourager la mise au point de détecteurs précoces d'un animal malade permettant à terme d'améliorer les indicateurs disponibles.
- **Pratiques à encadrer** : Il est également souhaitable de définir des principes communs pour les pratiques « à encadrer », à décliner par filière :
 - pas d'utilisation systématique ;
 - utilisation en présence avérée de l'agent étiologique visé (pas de prescription en première intention²) ;
 - justification documentée du recours à ces pratiques d'utilisation (traçabilité des critères qui ont conduit à l'adoption de ces pratiques) ;
 - prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces pratiques d'utilisation (mesures correctives et alternatives) ;
 - prescription limitée dans le temps.
- **Facteurs favorisants** : Si cette étape d'évaluation permet d'identifier et de recenser les « pratiques à risque » vis-à-vis de l'antibiorésistance, les experts ont tenu à souligner l'importance majeure :
 - des facteurs qui favorisent l'introduction et/ou le développement des bactéries dans les élevages, augmentant ainsi le recours aux antibiotiques. Ils ont été rassemblés sous le concept de « facteurs de risque d'apparition de maladies » ;
 - des contraintes techniques, économiques, sociologiques ou réglementaires qui induisant de mauvaises pratiques d'utilisation des antibiotiques.

Les experts soulignent l'importance de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs favorisants, qu'il est tout aussi nécessaire de chercher à réduire que les « pratiques à risque » elles-mêmes.

Ces éléments sont précisément décrits dans le rapport d'expertise collective et font l'objet de recommandations. On retiendra notamment :

- L'importance cruciale des mesures de biosécurité, à la fois internes et externes ;
- L'intérêt d'agir à l'échelle des filières sur les étapes de production critiques, qui nécessitent actuellement le recours très fréquent aux antibiotiques en prévention ou en métaphylaxie (regroupement d'animaux d'origines différentes, conduite du sevrage en élevage industriel...) ;
- La nécessité de développer des outils de diagnostic rapide facilitant les diagnostics différentiels ;
- Le frein réglementaire européen à la révision des posologies d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) anciennes, qu'il est nécessaire de lever, en cohérence avec la position de l'UE sur la diminution des risques d'antibiorésistance.

Il est à noter que le rapport d'expertise collective et ses conclusions ont été validés par l'ensemble des membres du groupe de travail, à l'exception du Dr Denis FRIC, qui a souhaité émettre des commentaires divergents, repris dans leur intégralité en annexe du rapport.

² Première intention : choix de traitement reposant sur des données épidémiologiques et cliniques

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du groupe de travail.

Au regard de l'ampleur de ce rapport, qui rassemble de très nombreux éléments scientifiques relatifs à l'utilisation des antibiotiques et à l'antibiorésistance, l'Anses souhaite mettre en exergue plusieurs points soulignés par les experts, qu'elle considère essentiels dans le contexte actuel de mobilisation générale dans la lutte contre l'antibiorésistance et notamment dans le cadre du plan Ecoantibio 2017 et de la future Loi d'Avenir pour l'Agriculture.

4.1. Outils de surveillance

• Des outils de surveillance complémentaires

La France dispose d'outils de surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance, respectivement depuis 15 et 30 ans. Si ces outils ont été améliorés au cours du temps pour accroître leur champ d'investigation et gagner en précision, ils permettent aujourd'hui d'étudier l'évolution de ces indicateurs sur une période de plus de 10 ans.

- Les analyses sur 15 ans du suivi des ventes d'antibiotiques permettent à la fois de montrer un réel effort des filières, au cours des dernières années, pour diminuer l'exposition des animaux aux antibiotiques, mais également de mettre en évidence le développement sensible de certaines pratiques à risque dans l'utilisation de molécules de dernière génération (fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations). Le niveau d'exposition à ces familles d'antibiotiques reste élevé, en particulier chez certaines espèces animales, et demeure une préoccupation prioritaire.
Par ailleurs, il a été constaté une concomitance entre l'arrivée des génériques pour les molécules de dernières générations, sur le marché des antibiotiques vétérinaires et l'augmentation du volume de leurs ventes.
- Le suivi de la résistance des bactéries pathogènes est assuré depuis près de 30 ans par le réseau Résapath. Au sein de ce réseau, la résistance aux antibiotiques de dernières générations est particulièrement suivie. Celle-ci a augmenté régulièrement sur 15 ans, pour devenir préoccupante chez la plupart des espèces. On peut toutefois noter sur les toutes dernières années une baisse de la résistance aux fluoroquinolones. L'évolution récente de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations est quant à elle plus contrastée, allant de la baisse de la résistance à la poursuite de la croissance selon les espèces animales.
- Les plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques et commensales sont harmonisés pour les principales productions animales au niveau européen depuis 2004. Ces dispositifs évoluent en 2014 pour mieux appréhender le développement de la résistance aux céphalosporines chez les entérobactéries (*Salmonella* et *E. coli*) et surveiller plus d'espèces animales (veau, dinde). Il convient en effet de souligner l'importance d'un suivi par filière, dans la mesure où les données de surveillance démontrent régulièrement qu'un niveau de résistance d'une bactérie détecté chez une espèce animale n'est en aucun cas généralisable aux autres espèces.

- **Mieux surveiller pour mieux piloter**

La surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance est aujourd'hui bien déployée en France. Ces outils de surveillance ont fourni aux autorités sanitaires des éléments d'aide à la décision, pour adopter des mesures de gestion et des moyens de suivre leurs effets.

La prise de conscience des filières et leur volonté de s'engager dans un usage prudent des antibiotiques, conduit désormais à recommander la mise en place d'outils de suivi pérennes des pratiques, au plus près de l'administration des antibiotiques dans les élevages, par espèce animale, par filière et type de production. L'enregistrement informatique et la remontée systématique des données en élevage, couplés à l'enregistrement des prescriptions vétérinaires dans un système d'information adéquat, permettraient de développer les différentes études, notamment pharmaco-épidémiologiques, nécessaires à une meilleure analyse des pratiques en lien avec d'autres données de production.

Les résultats de ces études seraient utilisables par les filières pour développer un comportement d'utilisation responsable et durable :

- Pour l'éleveur, les données issues de ce suivi lui permettraient, d'une part, de situer son élevage dans une cohorte de producteurs équivalents, en utilisant des indicateurs de référence et, d'autre part, de les analyser au regard d'autres informations pérennes sur son élevage ;
- Pour le vétérinaire, cette analyse des données contribuerait, d'une part, à situer sa pratique de prescription par rapport à des indicateurs *ad hoc* et, d'autre part, à disposer d'un indicateur supplémentaire de l'état de santé de chaque élevage ;
- L'analyse de ces données devrait permettre également d'émettre des recommandations de bonnes pratiques d'usage des antibiotiques.

La France est bien placée dans l'antériorité de la mise en place d'outils de surveillance. Elle s'est doté d'un dispositif de suivi des ventes 10 ans avant l'outil européen et d'une surveillance de la résistance qui couvre non seulement les bactéries commensales et zoonotiques, comme l'exige l'Europe, mais également les bactéries pathogènes pour l'animal (30 années de surveillance). Elle possède ainsi un outil de pilotage satisfaisant.

Toutefois, piloter nécessite de s'approcher au plus près de la spécificité de chaque espèce animale ou de chaque production.

L'Anses recommande que cet outil reste évolutif et sache s'adapter aux besoins des filières, ainsi qu'à l'évolution des connaissances scientifiques : surveillance de plus en plus détaillée, filière par filière, prise en compte de la caractérisation moléculaire de la résistance, surveillance de la circulation des gènes de résistance dans l'environnement.

En outre, l'Agence souligne l'importance d'inclure dans les plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques, les animaux vivants et produits d'origine animale en provenance d'élevages d'autres pays.

4.2. Mieux maîtriser les pratiques à risque en antibiothérapie vétérinaire

La maîtrise des différents facteurs de risque d'apparition des maladies bactériennes en élevage est un élément déterminant de la diminution d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire : il s'agit à la fois de réduire la pression d'infection dans l'environnement de l'animal et de placer celui-ci dans des conditions physiologiques lui permettant d'exprimer au mieux ses défenses naturelles. L'atteinte de ces objectifs est

conditionnée à la fois par le respect des mesures de biosécurité (internes et externes à l'élevage), par la qualité des bâtiments, de l'alimentation, par les pratiques d'élevage s'inscrivant dans des systèmes de productions plus résilients³ (âge au sevrage, gestion des animaux en lots, ...) et par les caractéristiques des animaux eux-mêmes (génétique / réponses immunitaires des animaux, robustesse, ...).

Le rapport d'expertise collective a souligné à plusieurs reprises la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance. La réduction de cet usage est un des leviers d'action importants : il est aujourd'hui nécessaire de réduire la pression de sélection de l'ensemble des antibiotiques et ceci, au niveau de toutes les parties prenantes à cette problématique. Cependant, la réduction de l'usage ne doit pas être le seul moyen engagé, pour maîtriser le risque associé à l'antibiorésistance chez les animaux.

Le travail précis et systématique effectué par les experts pour identifier les « pratiques à risque » dans l'utilisation des antibiotiques, fait ressortir certaines conclusions et recommandations convergentes pour l'ensemble des espèces animales :

- Abandonner l'usage des antibiotiques en prévention. L'analyse du groupe de travail a clairement fait ressortir que le rapport bénéfice sur risque des traitements préventifs apparaît comme défavorable, en matière de risque de résistance aux antibiotiques. Selon les filières, les contextes et les familles d'antibiotiques, cet abandon devra s'envisager immédiatement pour certaines pratiques et avec un certain délai pour d'autres. Il s'avère en effet que certaines situations d'élevage ou de production font que bien qu'à risque, des pratiques d'utilisation ne peuvent être brutalement abandonnées, en l'absence d'alternative disponible ;
- Réserver l'usage des céphalosporines de dernière génération et les fluoroquinolones en dernier recours, pour des situations particulières à bien identifier par filières et à strictement encadrer. Les outils de surveillance ont rapidement mis en évidence l'augmentation de l'usage de ces molécules en médecine vétérinaire, parallèlement à une augmentation rapide de la résistance des bactéries à ces antibiotiques de dernière génération. Il est donc nécessaire de mettre en œuvre des mesures correctives sans tarder, ce que certaines filières ont déjà engagé ;
- L'utilisation d'antibiotiques autorisés uniquement en médecine humaine doit être réservée à des situations très particulières encadrées réglementairement ;
- L'utilisation de voies d'administration autres que celles prévues dans l'AMM doit également rester exceptionnelle. C'est en particulier le cas pour l'administration de médicaments *via* l'environnement (pulvérisation, nébulisation, poudre au nid) ;
- Privilégier l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit. Cette recommandation appelle trois commentaires :
 - cibler plus précisément la bactérie visée implique de mieux l'identifier ;
 - il est recommandé d'utiliser les associations d'antibiotiques dans le cadre d'une recherche d'activités synergiques sur la bactérie visée et de réduction du risque d'émergence de mutants résistants ;
 - il est recommandé de réduire l'utilisation d'associations d'antibiotiques à des fins d'élargissement de spectre.

Dans la suite de ces différentes recommandations, l'Anses souligne la nécessité d'évaluer l'impact des mesures mises en place pour lutter contre l'antibiorésistance. De nombreux leviers sont aujourd'hui actionnés simultanément pour diminuer l'impact des pratiques sur la résistance aux

³ Système capable de se maintenir alors qu'il est affecté par une plusieurs perturbations.

antibiotiques. Il est important de se donner les moyens d'analyse et de recherche pour non seulement évaluer l'impact global de ces mesures, mais aussi mesurer l'efficacité de chacun de ces leviers. Cela doit permettre d'optimiser la sélection des actions à mettre en œuvre.

Enfin, avec les experts, l'Anses rappelle que la lutte contre l'antibiorésistance passe également par la mise à disposition d'outils permettant de mieux cibler les traitements antibiotiques et par le développement d'alternatives à l'usage de ces molécules. Ainsi l'Agence recommande que :

- la mise au point d'outils de diagnostic rapide accessibles soit encouragée et leur validation préalable à leur mise sur le marché soit encadrée ;
- les efforts portant sur le développement de vaccins soient poursuivis ;
- d'une manière générale, un encadrement spécifique du développement des méthodes alternatives à l'antibiothérapie soit mis en place, afin d'assurer notamment, la mise sur le marché de produits réglementairement validés.

4.3. Mieux comprendre pour mieux agir

Les travaux relatifs à cette auto-saisine ont également fait ressortir la nécessité de progresser dans la connaissance d'un certain nombre de phénomènes et de mécanismes.

- Concernant les mécanismes de développement et de dissémination de l'antibiorésistance :
 - d'importants travaux restent nécessaires pour mieux évaluer le lien entre usages et résistances, en particulier les multirésistances ;
 - il est nécessaire de développer les travaux visant une meilleure valeur prédictive clinique positive de l'antibiogramme vétérinaire, en prenant en compte la diversité des espèces animales, des indications thérapeutiques et des schémas posologiques, et les données de pharmacocinétique/pharmacodynamie correspondantes ;
 - la surveillance de la circulation des gènes de résistance dans l'environnement et dans les populations animales et humaines requiert des approches moléculaires intégratives (caractérisation du résistome⁴ des différents compartiments), qui ne sont pas encore directement accessibles pour une surveillance de terrain généralisée. Le bénéfice de telles approches pourra être évalué au regard des attentes et des besoins de gestion, en complément des outils déjà disponibles.
- Concernant les modalités d'usage des antibiotiques et leur impact sur l'antibiorésistance : selon les contextes, des facteurs sociologiques, zootechniques, économiques, microbiologiques, ... peuvent avoir des impacts respectifs plus ou moins forts sur l'utilisation des antibiotiques et le développement des résistances. Il serait impératif, pour chaque situation d'intérêt, de mettre en place les études permettant de les identifier et de les hiérarchiser, dans l'objectif d'une adaptation plus précise des options de gestion au cas par cas.
- Concernant les modes de traitement, il convient de souligner que l'abandon des pratiques préventives dans l'utilisation des antibiotiques suppose de bien définir la métaphylaxie, l'enjeu étant la détection rapide des animaux malades. Parmi les recommandations du groupe de travail en la matière, certaines relèvent aujourd'hui de la recherche, qu'il est recommandé d'encourager :
 - définir les indicateurs appropriés de la métaphylaxie (nature et nombre seuil des indicateurs) ;

⁴ Le résistome se définit en bactériologie comme l'ensemble des gènes de résistance à un ou plusieurs antibiotiques donnés, dans un environnement donné.

- mettre au point des indicateurs précoces de l'altération de l'état de santé d'un animal ou d'un groupe d'animaux.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Antibiotique, antibiorésistance, chat, cheval, chien, curatif, élevage, lapin, métaphylaxie, poisson, porc, pratiques à risque, préventif, ruminant, vétérinaire, volaille.

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

Auto-saisine n °2011-SA-0071

RAPPORT d'expertise collective

**CES « Santé animale », « Alimentation animale »
et Commission nationale du médicament vétérinaire
GT « ABR »**

Janvier 2014

Mots clés

Antibiorésistance, antibiotique, préventif, métaphylaxie, curatif, porc, poisson, volaille, ruminant, lapin, chien, chat, cheval, élevage, vétérinaire, pratiques à risque

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Jean-François GUILLOT – Université de Tours - Antibiorésistance, microbiologie

Membres

Mme Jacqueline BASTIEN – Vétérinaire praticien – Médecine vétérinaire ruminants

M. Joel BERTIN – SNVSE - Médecine vétérinaire, pratiques d'élevage

M. Alain BOUSQUET-MELOU – ENVT – Antibiorésistance, pharmacocinétique

Mme Mireille BRUNEAU – Anses – Antibiorésistance

Mme Claire CHAUVIN – Anses – Antibiorésistance, pratiques d'élevage porcs, volailles

M. Bertrand FAROULT – Vétérinaire praticien – Médecine vétérinaire ruminants

M. Denis FRIC – GABLIM et ITAB – Médecine vétérinaire, pratiques d'élevage

Mme Emilie GAY – Anses – Epidémiologie, usage des AB, animation RESAPATH

M. Thierry GIDENNE – INRA Toulouse – Zootechnie, pratiques d'élevage cynicoles

M. Etienne GIRAUD – INRA – Microbiologie, antibiorésistance

Mme Sophie GRANIER – Anses – Antibiorésistance

Mme Marisa HAENNI – Anses – Antibiorésistance

M. Christophe HUGNET – Clinique vétérinaire des Lavandes – Médecine vétérinaire Canin/Equin

Mme Isabelle KEMPF – Anses – Antibiorésistance

M. Michel LAURENTIE – Anses – Pharmacocinétique, pharmacodynamique

Mme Arlette LAVAL – ONIRIS – Médecine vétérinaire, pratiques d'élevage

M. Michel LEDRU – Retraité – Zootechnie, pratiques d'élevage porcs, maladies porcines

M. Jean-Yves MADEC – Anses – Antibiorésistance, médecine vétérinaire, pratiques d'élevage bovins, animaux de compagnie

Mme Christine MEDAILLE – VEBIOTEL/Ecole Nationale vétérinaire de Maisons-Alfort – Médecine vétérinaire animaux de compagnie

M. Yves MILLEMANN – ENVA – Microbiologie, épidémiologie, antibiorésistance

M. Laurent POIREL – INSERM – Antibiorésistance, microbiologie

M. Hervé POULIQUEN – ONIRIS – Toxicologie, aquaculture

M. Frédéric ROUSSEAU – Médecine vétérinaire ruminant, canin

M. Yannick RUGRAFF – CAVAC – Zootechnie, pratiques d'élevage porcs et lapins

M. Pascal SANDERS – Anses – Antibiorésistance

M. Philippe Schmidely – Agroparistech – Alimentation animale, pratiques élevage ruminant

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par les CES suivant :

- CES « Santé animale » (pilote)- 20 novembre 2013 et 18 décembre 2013

Président

M. THIRY Etienne – Faculté de médecine vétérinaire de Liège - Belgique

Membres

Mme BASTIAN Suzanne – ONIRIS

M. CHARTIER Christophe – ONIRIS

Mme CHEVALIER Véronique – CIRAD-EMVT

M. COLLIN Eric – Vétérinaire praticien

M. DORCHIES Philippe – ENVT

Mme DUFOUR Barbara – ENVA

M. FOUCRAS Gilles – ENVT

M. GANIERE Jean-Pierre - ONIRIS

M. GARIN-BASTUJI Bruno - Anses Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort

M. GUILLOTIN Jean - Laboratoire départemental du Nord

Mme HADDAD Nadia – ENVA

M. HARS Jean - Office national de la chasse et de la faune sauvage

Mme LAUGIER Claire - Anses Laboratoire de Dozulé

Mme LAVAL Arlette - ONIRIS

M. LEFORBAN Yves - Retraité

Mme LUPO Coralie - IFREMER

M. MEYER Gilles – ENVT

Mme MICHEL Virginie – Anses Laboratoire de Ploufragan/Plouzané

M. MILLEMANN Yves – ENVA

Mme MOLIA Sophie – UPR 22 CIRAD

M. MORMEDE Pierre – INRA - Centre de Recherches de Toulouse

M. NICOLLET Philippe – Laboratoire d'analyses de Vendée

M. PELLERIN Jean-Louis – ONIRIS

Mme RUVOEN Nathalie – ONIRIS

M. SAEGERMAN Claude – Faculté de médecine vétérinaire de Liège - Belgique

M. TOMA Bernard – ENVA

Mme VIALARD Jacquemine – Anses Laboratoire de Niort

M. ZIENTARA Stéphan – Anses Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort

- CES « Alimentation animale » – 12 novembre 2013 et 10 décembre 2013

Président

M. SCHMIDELY Philippe – Professeur à Agroparitech

Membres

Mme BAYOUTHE Corine – ENSAT
M. BRUNSCHWIG Philippe – Institut de l'élevage
M. DEMARQUOY Jean – Université Bourgogne
M. ENJALBERT Francis – ENVT
Mme FERLAY Anne – INRA
M. GIDENNE Thierry – INRA
Mme JONDREVILLE Catherine – INRA
M. JUIN Hervé – INRA
M. JURJANZ Stefan – ENSAIA
Mme KOUBA Maryline – Agrocampus-ouest
M. LESSIRE Michel – INRA
Mme L'HOTELLIER Marie-Dominique – Eurofins IPL Atlantique
Mme MEDALE Françoise – INRA
M. PARAGON Bernard-Marie – ENVA
M. PARIS Alain – INRA
M. POULIQUEN Hervé – ONIRIS
Mme PRIYMENKO Nathalie – ENVT
M. SOYEUX Yves – ENGREF

- CES « Médicaments Vétérinaires » - 21 janvier 2014

Présidente

Mme BOULIER Séverine

Membres

M. MILLEMANN Yves
M. Alain BOUSQUET-MELOU
M BERNY Philippe
M. CADORE Jean-Luc
Mme DAMBRINE Ginette
M. LEQUEUX Guillaume
M. ORSIERE Thierry
M. PELLERIN Jean-Louis
M. SANCHEZ Wilfried
Mme THORIN Chantal
M. ZENNER Lionel

PARTICIPATION ANSES

Contribution scientifique

Monsieur Gérard MOULIN- Anses ANMV

Madame Anne CHEVANCE- Anses ANMV

Coordination scientifique

Madame Caroline BOUDERGUE - coordination scientifique UERSABA- Anses

Madame Charlotte DUNOYER - responsable de l'unité UERSABA- Anses

Secrétariat administratif

Mme Sheila GROS-DESIRS – Anses

Mme Françoise LOURENCO – Anses

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Académie Vétérinaire de France

M. Francis DESBROSSE

Agence des aires marines protégées

M. Benjamin GUICHARD

Association des vétérinaires cunicoles de France (AVCF)

M. Samuel BOUCHER

Association des vétérinaires exerçant en production organisée (AVPO)

Mme Mélanie LIBER

Association française de médecine vétérinaire porcine (AFMVP)

M. Jean-Yves JOUGLAR

Chêne vert conseil

M. Jacques ROBERTON

Clinique vétérinaire du Plessis**Membre de l'association des vétérinaires équins française (AVEF)**

Mme Claire SCICLUNA

Association Française des Vétérinaires pour les Animaux de Compagnie (AFVAC)

M. Eric GUAGUERE

M. Jean-François ROUSSELOT

Comité Lapin Interprofessionnel pour la Promotion des Produits (CLIPP)

M. Jean-Pierre CAVELIER

Mme Dominique LECREN

COOP DE FRANCE NA

Mme Valérie BRIS

M Tanguy BIDAUD

Interprofession nationale porcine (INAPORC)

M. Didier DELZESCAUX

INZO

Mme Pascale LEROUX

IN VIVO NSA

M François JEGOU

Laboratoires Franck Duncombe

Mme Karine MAILLARD

LABOVET

M. Jean-Yves FERRE

LDC

M. Xavier GAUTIER

Société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV)

Mme Sylvie BLAIN

Mme Corine JAUREGUY

Mme Bernadette LENORMAND

M. Pierre AUTEF

M. Dominique BALLOY

M. Frédéric COLLOT

M. Pascal FANUEL

M. Philippe LE COZ

SNIA

Mme Lucie TALLEU

M. Stéphane RADET

SIMV

Mme Marie-Anne BARTHELEMY

M. Jean-Louis HUNAUT

M. Gilbert LEBAS

Mme Françoise LEBLANC

TERRENA

M. Emmanuel BENETEAU

VETAGRO-SUP

Mme Agnès BENAMOU

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AUX COLLECTIFS

Objet de la contribution : « Un regard sociologique sur le protocole d'expertise », M. Nicolas FORTANE – INRA

Objet de la contribution : « Principales résistances aux antibiotiques pour les filières porcine, avicole et cunicole », M. Eric JOUY – Anses

Sommaire

PRESENTATION DES INTERVENANTS	3
1 CONTEXTE, OBJET ET MODALITES DE TRAITEMENT DE LA SAISINE	15
1.1 CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE	15
1.1.1 <i>Historique</i>	15
1.1.2 <i>Rapport Afssa 2006</i>	15
1.1.3 <i>Plan Ecoantibio 2017</i>	16
1.1.4 <i>Autosaisine de l'Anses</i>	16
1.2 MODALITES DE TRAITEMENT	17
2 CONSIDERATIONS PRELIMINAIRES SUR LE LIEN ANTIBIORESISTANCE–UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES 18	18
2.1 MECANISMES EN ŒUVRE DANS L'EMERGENCE, LA SELECTION ET LA DISSEMINATION DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES : DU GENE AUX POPULATIONS	18
2.2 USAGE D'ANTIBIOTIQUES ET PRESSION DE SELECTION	22
2.3 LES INDICES D'EFFICACITE EN ANTIBIOTHERAPIE	23
2.4 LES INDICES D'EFFICACITE ET LA PREVENTION DES RESISTANCES	24
2.5 LIEN ENTRE EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES ET ANTIBIORESISTANCE	25
2.5.1 <i>Les flores commensales</i>	25
2.5.2 <i>Durées et posologie de traitement, efficacité clinique et prévention des résistances</i>	26
2.5.3 <i>Types de traitement antibiotique</i>	26
3 RECENSEMENT DES OUTILS ET DISPOSITIFS DE SUIVI DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET DE L'ANTIBIORESISTANCE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE ANIMALE	31
3.1 RECOMMANDATIONS GENERALES	31
3.1.1 <i>Internationales</i>	31
3.1.2 <i>Européennes</i>	31
3.1.3 <i>Nationales</i>	32
3.2 SURVEILLANCE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES	32
3.2.1 <i>Sources de données et indicateurs de l'exposition</i>	32
3.2.2 <i>Dispositifs pérennes</i>	36
3.2.3 <i>Enquêtes d'investigation</i>	37
3.3 SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	38
3.3.1 <i>Définition de la résistance et des indicateurs</i>	38
3.3.2 <i>Dispositifs pérennes de suivi de l'antibiorésistance</i>	41
3.3.3 <i>Enquêtes d'investigation : Etudes de prévalence</i>	46
3.4 RESULTATS DES OUTILS DE SUIVI	46
3.4.1 <i>Les résultats des dispositifs de suivis des ventes des antibiotiques</i>	46
3.4.2 <i>Faits marquants sur l'évolution et l'état des lieux de l'antibiorésistance</i>	49
3.4.3 <i>Antibiorésistance et caractérisation moléculaire</i>	55
3.4.4 <i>Antibiorésistances et spécificités des productions animales</i>	56
3.5 ANALYSE DES OUTILS DE SUIVI	57
3.5.1 <i>Suivi des ventes d'antibiotiques</i>	57
3.5.2 <i>Suivi de la prescription et/ou de l'utilisation</i>	58
3.5.3 <i>Surveillance de la résistance</i>	59
3.5.4 <i>Récapitulatif des outils de suivis et recommandations</i>	62
4 RECENSEMENT DES PRATIQUES D'ANTIBIOTHERAPIE DANS LES DIFFERENTES FILIERES ANIMALES	66
4.1 METHODOLOGIE	66
4.1.1 <i>Un regard sociologique sur le protocole d'expertise</i>	66
4.1.2 <i>Méthode de recensement</i>	68
4.2 FILIERE AVICOLE	73
4.2.1 <i>Organisation de la filière</i>	73
4.2.2 <i>Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques</i>	74
4.2.3 <i>Evolution des ventes d'antibiotiques en volailles sur 10 ans</i>	81

4.2.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	81
4.3	FILIERE PORCINE	85
4.3.1	Organisation de la filière	85
4.3.2	Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques.....	86
4.3.3	Evolution des ventes d'antibiotiques en production porcine sur 10 ans	96
4.3.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	96
4.4	FILIERES RUMINANTS	100
4.4.1	Organisation de la filière bovine	100
4.4.2	Systèmes de production ovins	101
4.4.3	Systèmes de production caprins.....	102
4.4.4	Principales maladies bactériennes rencontrées dans les filières de ruminants et modalités d'utilisation des antibiotiques	103
4.4.5	Evolution des ventes d'antibiotiques en production bovine sur 10 ans.....	115
4.4.6	Evolution des ventes d'antibiotiques en productions ovine et caprine sur 10 ans	116
4.4.7	Principales résistances aux antibiotiques.....	116
4.5	FILIERE CUNICOLE.....	120
4.5.1	Organisation de la filière	120
4.5.2	Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques.....	121
4.5.3	Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière cunicole sur 10 ans	126
4.5.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	127
4.6	FILIERES DES CHIENS ET DES CHATS	130
4.6.1	Organisation des filières.....	130
4.6.2	Principales maladies rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques	131
4.6.3	Evolution des ventes d'antibiotiques pour les chiens et les chats sur 10 ans	136
4.6.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	136
4.7	FILIERE AQUACOLE	138
4.7.1	Organisation de la filière	138
4.7.2	Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques.....	138
4.7.3	Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière aquacole sur 10 ans.....	143
4.7.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	143
4.8	FILIERE EQUINE.....	144
4.8.1	Organisation de la filière	144
4.8.2	Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques.....	144
4.8.3	Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière équine sur 10 ans	147
4.8.4	Principales résistances aux antibiotiques.....	148
5	RECENSEMENT DES PRATIQUES A RISQUE	150
5.1	IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE D'APPARITION DE MALADIES.....	150
5.1.1	Conduite de l'élevage	151
5.1.2	Contamination microbienne des hauts de pyramide.....	153
5.1.3	Etapes de production à risques	153
5.1.4	Regroupement et transport d'animaux.....	154
5.1.5	Niveau des mesures de biosécurité	154
5.2	CONTRAINTES INDUISANT DE MAUVAISES PRATIQUES	155
5.2.1	Difficultés réglementaires	155
5.2.2	Contraintes techniques.....	156
5.2.3	Contraintes et/ou opportunités économiques, sociologiques	156
5.3	RECENSEMENT DES PRATIQUES A RISQUE	158
5.3.1	Méthodologie.....	158
5.3.2	Résultats du recensement des « pratiques à risque » par filière.....	167
6	SYNTHESE, CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL.....	191
7	BIBLIOGRAPHIE	197

ANNEXE 1 : LETTRE DE SAISINE.....	210
ANNEXE 2 : PRESENTATION DES POSITIONS DIVERGENTES	213
ANNEXE 3 : ANALYSE DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE	216

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : LES MECANISMES IDENTIFIES AUX DIFFERENTS NIVEAUX D'ECHELLE, CONTRIBUANT A L'EMERGENCE, LA TRANSMISSION ET LA SELECTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	22
TABLEAU 2 : CRITERES DE CATEGORISATION SELON LES VALEURS CRITIQUES.	39
TABLEAU 3 : OUTILS DE SURVEILLANCE DE L'UTILISATION ET DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN 2013	62
TABLEAU 4 : EN-TETE DES TABLEAUX DE RECENSEMENT DES MODALITES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE	70
TABLEAU 5 : CLASSIFICATION DES MOLECULES PAR FAMILLE OU SOUS-FAMILLE	71
TABLEAU 6 : SENSIBILITE (% S) DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> (N = 285) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ <i>GALLUS GALLUS</i> EN 2012 (DONNEES RESAPATH).....	84
TABLEAU 7 : SENSIBILITE (% S) D' <i>ENTEROCOCCUS CECORUM</i> (N = 162) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES DANS LES ANTIBIOGRAMMES CHEZ <i>GALLUS GALLUS</i> EN 2012 (DONNEES RESAPATH)	84
TABLEAU 8 : SENSIBILITE (% S) DE <i>STREPTOCOCCUS SUIS</i> (N = 329) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE PORC EN 2012 (DONNEES RESAPATH).....	98
TABLEAU 9 : SENSIBILITE DE <i>PASTEURELLA MULTOCIDA</i> (N = 163) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE PORC EN 2012 (DONNEES RESAPATH)	98
TABLEAU 10 : SENSIBILITE D' <i>ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIAE</i> (N = 160) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE PORC EN 2012 (DONNEES RESAPATH).....	99
TABLEAU 11 : NOMBRE ET PROPORTIONS DE SOUCHES RESISTANTES (R+) PARMIS UNE LISTE DE 5 ANTIBIOTIQUES CHEZ <i>E. COLI</i> POUR LES BOVINS.....	117
TABLEAU 12 : SENSIBILITE (% S) DE <i>PASTEURELLA MULTOCIDA</i> (N = 320) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE LAPIN EN 2012 (DONNEES RESAPATH)	128
TABLEAU 13 : SENSIBILITE (% S) DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> (N = 236) AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE LAPIN EN 2012 (DONNEES RESAPATH)	129
TABLEAU 14 : CRITERES D'EVALUATION DES RISQUES	162
TABLEAU 15 : GRILLE DE HIERARCHISATION DES RISQUES (EXEMPLE* POUR 3 ANTIBIOTIQUES OU FAMILLE D'ANTIBIOTIQUES)	162
TABLEAU 16 : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX EXPERTS (EXTRAIT)	163
TABLEAU 17 : ETABLISSEMENT DU SEUIL D'ACCEPTABILITE ET DETERMINATION DES PRATIQUES A RISQUE. EXEMPLE POUR 2 FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ET 3 REPONSES D'EXPERTS	165
TABLEAU 18 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE AVICOLE	170
TABLEAU 19 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE PORCINE	173
TABLEAU 20 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE RUMINANTS (AUTRES QU'ALLOTES)	176
TABLEAU 21 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE RUMINANTS « ENGRAISSEMENT ALLOTE »	177
TABLEAU 22 : PRATIQUES A RISQUES EN FILIERE CUNICOLE	180
TABLEAU 23 : PRATIQUES A RISQUES CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS	183
TABLEAU 24 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE AQUACOLE	185
TABLEAU 25 : PRATIQUES A RISQUE EN FILIERE EQUINE.....	187
TABLEAU 26 : ANALYSE DU QUESTIONNAIRE.....	217

Liste des figures

FIGURE 1 : LES INDICES PK/PD POUR LES ANTIBIOTIQUES	24
FIGURE 2 : NOTION DE FENETRE DE SELECTION DE MUTANTS RESISTANTS	24
FIGURE 3 : IMPACT DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINES HUMAINE ET ANIMALE SUR LE DEVELOPPEMENT DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES D'APRES (BARBOSA ET LEVY, 2000).....	29
FIGURE 4 : QUANTIFICATION DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES	35
FIGURE 5 : DISTRIBUTION DU NOMBRE DE SOUCHES TESTEES EN FONCTION DES VALEURS DES CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES DE CIPROFLOXACINE VIS-A-VIS D' <i>E. COLI</i>	40
FIGURE 6 : L'EVOLUTION DU NOMBRE TOTAL D'ANTIBIOGRAMMES TRANSMIS PAR L'ENSEMBLE DES LABORATOIRES DANS LE CADRE DU RESAPATH.....	43
FIGURE 7 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION EN FONCTION DES VOIES D'ADMINISTRATION (ALEA)	47
FIGURE 8 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES ANIMAUX AUX CEPHALOSPORINES DE 3 ^{EME} ET 4 ^{EME} GENERATIONS.....	48
FIGURE 9 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES ANIMAUX AUX FLUOROQUINOLONES (AUGMENTATION DE L'ALEA).....	48
FIGURE 10 : EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES –FACTEURS DE CROISSANCE –CHEZ <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> ISOLE DU POULET EN FRANCE	50
FIGURE 11 : EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES – FACTEURS DE CROISSANCE CHEZ <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> ISOLE DU PORC.....	51

FIGURE 12 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES VOLAILLES AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012.....	81
FIGURE 13 : EVOLUTION DE LA PROPORTION DES <i>E. COLI</i> SENSIBLES AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES DANS LES ANTIBIOGRAMMES CHEZ <i>GALLUS GALLUS</i> , TOUT AGES ET INFECTIONS CONFONDUS (DONNEES RESAPATH)	82
FIGURE 14 : EVOLUTION DE LA PROPORTION DE <i>E. COLI</i> SENSIBLES AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES DANS LES ANTIBIOGRAMMES CHEZ LA DINDE, TOUS AGES ET INFECTIONS CONFONDUS (DONNEES RESAPATH).....	83
FIGURE 15 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES PORCS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012.....	96
FIGURE 16 : EVOLUTION DE LA PROPORTION D' <i>E. COLI</i> SENSIBLE AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE PORC, TOUS AGES ET INFECTIONS CONFONDUS (DONNEES RESAPATH)	97
FIGURE 17 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES BOVINS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012	115
FIGURE 18 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES OVINS ET CAPRINS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012	116
FIGURE 19 : EVOLUTION DES PROPORTIONS DE SOUCHES D' <i>E. COLI</i> NON-SENSIBLES AU CEFTIOFUR (I+R) CHEZ LES BOVINS (2006-2011).....	117
FIGURE 20 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES LAPINS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012	127
FIGURE 21 : EVOLUTION DE LA PROPORTION DE <i>E. COLI</i> SENSIBLES AUX ANTIBIOTIQUES LES PLUS FREQUEMMENT TESTES CHEZ LE LAPIN, TOUS AGES ET INFECTIONS CONFONDUS (DONNEES RESAPATH)	128
FIGURE 22 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES CHIENS ET DES CHATS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012.....	136
FIGURE 23 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES POISSONS AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012	143
FIGURE 24 : EVOLUTION DE L'EXPOSITION DES CHEVAUX AUX DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ENTRE 2003 ET 2012.....	148
FIGURE 25 : METHODOLOGIE D'EVALUATION DES PRATIQUES A RISQUE	159
FIGURE 26 : CLASSEMENT DES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES PAR LES EXPERTS	218

Liste des cartographies

CARTOGRAPHIE 1: POULETS	76
CARTOGRAPHIE 2 : REPRODUCTEURS TOUTES PRODUCTIONS ET PONTE D'ŒUFS DE CONSOMMATION	77
CARTOGRAPHIE 3 : DINDES.....	78
CARTOGRAPHIE 4 : ESPECE CANARD*	80
CARTOGRAPHIE 5: PORCELETS SOUS LA MERE	91
CARTOGRAPHIE 6 : PORCS POST SEVRAGE- DIGESTIF, RESPIRATOIRE, SYSTEMIQUE	92
CARTOGRAPHIE 7 : PORCS POST SEVRAGE - LOCOMOTEUR, DERMATOLOGIQUE.....	93
CARTOGRAPHIE 8: PORCS ENGRAISSEMENT – DIGESTIF, RESPIRATOIRE, SYSTEMIQUE	93
CARTOGRAPHIE 9 : PORCS ENGRAISSEMENT – LOCOMOTEUR, DERMATOLOGIQUE.....	94
CARTOGRAPHIE 10 : REPRODUCTEURS– RESPIRATOIRE, SYSTEMIQUE	94
CARTOGRAPHIE 11 : REPRODUCTEURS – LOCOMOTEUR, URO-GENITAL, DERMATOLOGIE	95
CARTOGRAPHIE 12 : BOVINS ALLAITANT ADULTES	107
CARTOGRAPHIE 13 : BOVINS LAITIERS ADULTES.....	108
CARTOGRAPHIE 14 : JEUNES BOVINS EN ENGRAISSEMENT	108
CARTOGRAPHIE 15 : PRE-TROUPEAU LAITIER ET ALLAITANT	109
CARTOGRAPHIE 16: VEAUX DE BOUCHERIE.....	109
CARTOGRAPHIE 17: VEAUX D'ELEVAGE	110
CARTOGRAPHIE 18 : CHEVREUX D'ENGRAISSEMENT	110
CARTOGRAPHIE 19: CHEVRES.....	111
CARTOGRAPHIE 20: NOUVEAU-NES ET CHEVRETTES DE PLUS DE 2 MOIS.....	112
CARTOGRAPHIE 21 : OVINS LAIT	113
CARTOGRAPHIE 22 : OVINS VIANDE	114
CARTOGRAPHIE 23 : LAPINES EN MATERNITE.....	125
CARTOGRAPHIE 24 : LAPINS EN CROISSANCE.....	126
CARTOGRAPHIE 25 : CHIENS – DIGESTIF, RESPIRATOIRE, URINAIRE, GENITAL (1)	134
CARTOGRAPHIE 26 : CHIENS – BUCCO-DENTAIRE, CUTANE, OREILLE, CHIRURGIE (2).....	134
CARTOGRAPHIE 27 : CHATS – DIGESTIF, RESPIRATOIRE, URINAIRE (1).....	135
CARTOGRAPHIE 28 : CHATS – GENITAL, BUCCO-DENTAIRE, CUTANE, OREILLE, CHIRURGIE (2).....	135
CARTOGRAPHIE 29 : POISSONS.....	142
CARTOGRAPHIE 30 : CHEVAUX (1) : DIGESTIF-RESPIRATOIRE-SYSTEMIQUE	146
CARTOGRAPHIE 31 : CHEVAUX (2) : GENITAL-CUTANE	147

Sigles et abréviations

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ALEA	Animal Level of Exposure to Antimicrobials
ARBAO	Antibiotic resistance in bacteria from animal origin
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CES	Comité d'experts spécialisé
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNMV	Commission nationale du médicament vétérinaire
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	Agence européenne des médicaments
ENV	École nationale vétérinaire
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
ITAVI	Institut technique de l'aviculture
MARAN	Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OIE	Office international des épizooties = Organisation mondiale pour la santé animale (OMSA)
SCEES	Service Central des Enquêtes et Etudes Statistiques
SIMV	Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte et objet de la saisine

1.1.1 Historique

Après la découverte de la pénicilline par A. Fleming en 1929, l'usage des antibiotiques en médecine humaine et animale n'a débuté que vers le milieu des années 1940.

Utilisés initialement dans les deux types de médecine pour traiter et prévenir les infections d'origine bactérienne, ils ont aussi été ensuite incorporés comme additifs dans l'aliment des animaux de rente afin de promouvoir leur croissance.

Dans les années 1950 et 1960, le nombre de familles antibiotiques et de molécules disponibles a augmenté, ainsi que leur utilisation.

Parallèlement, la découverte de bactéries résistantes puis celle des plasmides responsables de la multirésistance et de son éventuelle transmission ont mis en évidence les risques liés à l'usage de ces molécules.

En 1968 est publié en Angleterre le rapport Swann, qui analyse pour la première fois les différents usages des antibiotiques chez l'homme et les animaux et aborde la question de l'antibiorésistance.

Suite à ce rapport, c'est l'usage non médical des antibiotiques, susceptible de sélectionner des bactéries résistantes, qui va d'abord être encadré dans certains pays, dont l'Union Européenne dès le début des années 1970. Ainsi, après la conférence OMS de Brème de 1973, l'Union Européenne interdira chez les animaux l'utilisation, comme additifs alimentaires, des antibiotiques actifs sur les bactéries Gram-négatives utilisés en thérapeutique humaine et animale.

La découverte dans les années 1970 et 1980 de supports génétiques mobiles, transposons, intégrons..., aptes à favoriser la diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques dans les populations bactériennes, va accroître la sensibilisation des intervenants et des décideurs sur les risques liés à l'antibiorésistance.

Dans les années 1980, la résistance de bactéries Gram-positives (entérocoques) aux rares antibiotiques utilisables chez l'homme pour traiter les infections qu'elles engendrent, est mise en évidence. Comme dans le même temps, des molécules de la même famille étaient utilisées comme additifs facteurs de croissance en alimentation animale, cela va conduire à la fin des années 1990, à l'interdiction progressive de l'usage de ces molécules, en tant qu'additifs chez les animaux dans l'Union européenne.

Face aux risques potentiels concernant les phénomènes d'antibiorésistances générés par l'usage non médical des antibiotiques comme additifs alimentaires, l'Union Européenne a décidé d'interdire ce type d'utilisation à compter du 1^{er} janvier 2006. Par contre, dans de nombreux pays tiers, dont les États-Unis, ce type d'interdiction n'existe pas encore.

La prise de conscience des phénomènes d'antibiorésistances liés à l'usage des antibiotiques chez les animaux s'est alors concrétisée par la mise en place de suivis et de réseaux de surveillance des bactéries résistantes d'origine animale dès la fin des années 1990.

Ce sont des outils indispensables pour voir évoluer les différentes bactéries résistantes d'origine animale, pathogènes, zoonotiques et commensales, et envisager les liens éventuels avec l'usage, dorénavant, uniquement médical des antibiotiques.

1.1.2 Rapport Afssa 2006

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'Afssa devenue Anses depuis le 1^{er} juillet 2010, se mobilise sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle a notamment publié en 2006 un rapport intitulé « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* » (Afssa, 2006). Ce rapport décrit les mécanismes de la résistance bactérienne qui peut faire suite à l'usage des antibiotiques chez l'animal, ainsi que les mécanismes de diffusion de l'antibiorésistance aux bactéries d'importance en médecine humaine. Les conclusions et les recommandations de ce rapport portaient essentiellement sur l'amélioration des outils d'information (données sur les usages des antibiotiques et sur la résistance bactérienne) et sur les modalités de production, d'analyse et d'interprétation de ces informations. Beaucoup de ces recommandations, rappelées au paragraphe 3.5.4 du présent rapport, restent d'actualité. Certaines recommandations portaient également sur la

formation des utilisateurs d'antibiotiques et encourageaient déjà des interventions sur les pratiques d'utilisation.

1.1.3 Plan Ecoantibio 2017

En 2011, de manière à coordonner et à potentialiser les efforts de tous les acteurs impliqués, les ministères en charge de l'agriculture et de la santé, en lien étroit avec l'Anses, ont décidé de mettre en place un comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Les nombreux échanges avec les représentants des organisations professionnelles agricoles et vétérinaires, les scientifiques et les représentants des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires ont permis de dégager les propositions d'actions du plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire pour la période 2012-2017 appelé Plan Ecoantibio 2017. Ce plan est cohérent avec le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 conduit par le ministère en charge de la santé ainsi qu'avec le plan d'action de la Commission européenne pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens.

Ce plan, lancé le 18 novembre 2011 par le ministère en charge de l'agriculture, vise à réduire ce risque d'antibiorésistance et à préserver l'efficacité des antibiotiques. Il s'agit donc :

- ✓ d'une part, de diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne ;
- ✓ d'autre part, de préserver durablement l'arsenal thérapeutique pour la médecine vétérinaire, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques, est réduite.

En terme quantitatif, le plan vise une réduction en 5 ans de 25% de l'usage des antibiotiques vétérinaires, en développant les alternatives qui permettent de préserver la santé animale sans avoir à recourir aux antibiotiques. Cette démarche s'inscrit dans les orientations définies par les résolutions du Parlement européen du 12 mai et du 27 octobre 2011, les recommandations de la Commission européenne du 27 octobre 2011 sur la résistance aux antibiotiques et d'une manière générale dans les orientations prises par la FAO, l'OMS, et l'OIE qui recommandent aux pays d'adopter des mesures permettant de préserver les propriétés thérapeutiques des antibiotiques.

1.1.4 Autosaisine de l'Anses

Dans ce cadre, l'Anses a décidé de mobiliser tous ses moyens d'études, de recherche et d'évaluation des risques pour préciser, sur une base scientifique indépendante, les mesures les plus appropriées à mettre en œuvre, dans le domaine de la santé animale, pour une politique volontariste de lutte contre l'antibiorésistance. L'Anses a conduit ainsi une évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale, à titre prophylactique, métaphylactique ou curatif¹ dans les différentes productions animales (ruminants, porcs, volailles, lapins et poissons), les chevaux et les animaux de compagnie.

La réflexion a comporté trois étapes pour atteindre l'objectif fixé :

- ✓ **Une première étape de recensement, ciblant :**
 - Les usages des antibiotiques dans les différentes productions animales, chez les chevaux et chez les animaux de compagnie (canins et félins), sur un plan essentiellement qualitatif ;
 - Les outils (méthodes de mesure, indicateurs) et les dispositifs (réseaux, plans de surveillance) de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance pour les bactéries isolées des animaux ;
 - Les principales résistances rencontrées en 2012 dans le domaine de la santé animale (familles d'antibiotiques, espèces bactériennes, filières²/espèces animales). Parmi les résistances recensées, celles qui représentent une menace en santé humaine ont été identifiées.

¹ Ces termes sont définis au chapitre 3.1.2.

² Le terme de filière inclut un ensemble d'agents et de facteurs concourant à une même production.

- ✓ **Une deuxième étape d'évaluation :**
 - Evaluation des outils ou dispositifs de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance chez les bactéries isolées des animaux et des données qui en sont issues ;
 - Evaluation du risque de sélection d'antibiorésistances, dans les différentes filières et les différentes espèces animales, au regard de recensements réalisés (usages, principales résistances rencontrées) et de la connaissance des mécanismes qui sous-tendent l'antibiorésistance ;
 - Evaluation des risques associés aux pratiques en médecine vétérinaire des animaux de rente et de compagnie.
- ✓ **Une troisième étape portant sur des propositions et des recommandations** visant à réduire, à éviter ou à supprimer des pratiques à risques en médecine vétérinaire.

Un recensement et une évaluation des solutions alternatives aux traitements antibiotiques en élevage, permettant de maîtriser les grandes maladies infectieuses, d'améliorer l'état sanitaire des animaux et de prévenir l'apparition de maladies multifactorielles seront réalisés par un autre groupe de travail dans un rapport ultérieur.

Cette expertise n'a pas pris en compte l'environnement en tant que réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance.

1.2 Modalités de traitement

L'Anses a procédé à un appel à candidatures pour traiter cette autosaisine. A l'issue du comité de sélection, l'Agence a créé, le 11 octobre 2011, le groupe de travail dénommé « Antibiorésistance (ABR) ». Le présent rapport a été adopté par le CES « Santé animale » le 5 février 2014, après relecture par le CES « Alimentation animale » et le CES « Médicaments vétérinaires ».

Le traitement de cette autosaisine a nécessité 9 réunions plénières, 15 réunions de sous-groupes, Ruminants (vaches laitières, vaches allaitantes, veaux de boucherie, ovins lait, ovins viande, caprins) ; Porcs / Volailles, lapins ; Poissons/Équidés/Chiens et chats ; Outils de surveillance et 22 auditions des différents acteurs des filières de l'alimentation animale et des productions animales, de manière à collecter des données pertinentes relatives aux modes d'utilisation des antibiotiques.

2 Considérations préliminaires sur le lien antibiorésistance–utilisation d'antibiotiques

2.1 Mécanismes en œuvre dans l'émergence, la sélection et la dissémination des résistances aux antibiotiques : du gène aux populations

De nombreux mécanismes biologiques, écologiques, pharmacologiques, et épidémiologiques interviennent dans la dynamique de la résistance bactérienne aux antibiotiques et son évolution. Ils doivent être pris en compte dans l'évaluation des risques associés aux résistances aux antibiotiques.

Le présent chapitre a pour objet de décrire ces mécanismes, en les plaçant aux différents niveaux d'échelle d'un organisme vivant : du gène aux populations.

Le Tableau 1 ci-après synthétise les différents niveaux d'échelle et les mécanismes identifiés contribuant à l'émergence, la sélection et la transmission de la résistance aux antibiotiques.

- **Gène**

Les cellules bactériennes contiennent des gènes en nombre plus ou moins important qui assurent la conservation et la transmission des informations génétiques et leur expression dans le cadre du fonctionnement cellulaire. Les antibiotiques ont pour cible des structures protéiques codées par ces gènes et l'absence de cible se traduira par une résistance naturelle. La résistance naturelle résulte aussi de gènes présents dans une espèce bactérienne codant des structures propres à l'espèce (paroi, ribosomes, pompes d'efflux, etc.) et la protège vis-à-vis d'un antibiotique.

Ces gènes constituent le résistome intrinsèque qui représente environ 3% du génome bactérien (Fajardo *et al.*, 2008) et sont présents dans des bactéries du sol productrices d'antibiotiques et des bactéries pathogènes et commensales (Forsberg *et al.*, 2012). Chez une espèce bactérienne sensible, des mutations peuvent avoir lieu de manière aléatoire au niveau de ces gènes et conduire à l'arrêt de leur expression ou à la modification d'une ou des propriétés biochimiques de la protéine synthétisée. Il s'agit d'un phénomène naturel et on parle alors de résistance acquise.

La mutation peut conduire à une résistance à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques. En présence de l'antibiotique, cette mutation donnera un avantage (gain) à la bactérie mutée par rapport à la bactérie non mutée, ce qui favorisera la sélection des bactéries mutées mais elle pourra, en l'absence d'antibiotique, perturber la multiplication des bactéries mutées, ce qui traduit un coût biologique pour la bactérie.

L'exposition à de fortes concentrations d'antibiotiques entraîne généralement un arrêt de la croissance bactérienne (bactériostase) ou la mort des bactéries (bactéricidie). A l'inverse, l'exposition à de faibles concentrations de certains antibiotiques favorisera la sélection des bactéries porteuses de gènes de résistance.

- **Supports génétiques**

Les gènes bactériens sont intégrés sur des supports génétiques, chromosome et plasmides, formés d'ADN, qui constituent le génome de chaque cellule bactérienne. Ces supports génétiques contiennent des structures telles que des séquences de gènes, des opérons, des modules fonctionnels et des éléments mobiles comme les intégrons, les transposons, les éléments intégratif-conjugatifs. La nature des supports génétiques, leur organisation spatiale et leur régulation, jouent un rôle fondamental dans la capacité de multiplier, au sein des bactéries, les gènes de résistance aux antibiotiques sous forme de clones bactériens (réplication des bactéries), et de les disséminer entre les souches, espèces et genres bactériens.

Dans ces éléments mobiles, un ou plusieurs gènes de résistance à différents antibiotiques peuvent être présents. Ils seront présents au sein du chromosome bactérien ou des plasmides contenus dans la cellule bactérienne. Les plasmides peuvent se transmettre par contact entre les bactéries par les mécanismes de conjugaison bactérienne. Des fragments d'ADN du génome bactérien libéré après lyse bactérienne peuvent aussi être acquis par des bactéries en phase de compétence ; c'est le processus de la transformation bactérienne. Les gènes de résistance peuvent aussi être mobilisés et transmis entre bactéries par des bactériophages (virus des bactéries) par le processus de transduction.

- **Espèce et souche bactérienne, clone, co-résistance et résistance croisée**

En bactériologie, une espèce est représentée par sa souche type et par l'ensemble des souches considérées comme suffisamment proches de la souche type pour être incluses au sein de la même espèce. Une souche bactérienne est constituée par une succession de cultures dérivées d'une culture pure (le plus souvent une colonie parfaitement isolée), qu'il faut distinguer du clone qui est une population bactérienne issue d'une seule cellule bactérienne.

Dans un environnement donné, la capacité de survie d'une souche bactérienne dépend du nombre de bactéries initiales (*inoculum*) et de sa vitesse de croissance ou de décroissance en fonction des conditions de culture (température, nutriments, molécules présentes, etc.). Les capacités de survie des espèces bactériennes dans différents milieux (hôte, eau, sols, etc.) contribuent à leur présence en plus ou moins grand nombre dans ces milieux.

Au sein d'une espèce bactérienne, on observera une diversité de clones ayant des différences génétiques, contribuant à leur adaptation à différents environnements et aux variations des conditions dans ces environnements. Les clones à haut risque sont ceux qui ont une capacité accrue de colonisation, de dissémination et de persistance au sein d'une variété de niches écologiques, avec une faculté d'adaptation liée à leur pathogénicité et/ou leur résistance aux antibiotiques. Ils sont considérés comme les principaux véhicules de la dispersion de la résistance aux antibiotiques. Un même clone peut héberger et disséminer, en se multipliant, différents plasmides et gènes de résistance. Cette capacité contribue à la diversification clonale, à l'obtention de nouveaux variants et à l'adaptation de ceux-ci dans différents environnements.

De nombreux gènes de résistance codent un mécanisme de résistance pouvant affecter de manière similaire, plusieurs molécules d'une famille d'antibiotiques. L'utilisation d'un antibiotique de cette famille sélectionnera donc une résistance à toutes les molécules de la famille. On parlera dans ce cas de résistance croisée.

Si un clone contient plusieurs gènes de résistance codant des mécanismes vis-à-vis de différentes familles d'antibiotiques, on parlera de clone multi-résistant et de co-résistance. Les traitements à base d'un des antibiotiques d'une de ces familles, sélectionneront ces clones multi-résistants.

- **Microbiote**

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (phages, bactéries, levures, champignons, virus) vivant dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Par exemple, le microbiote intestinal, constitue l'ensemble des microorganismes vivant dans l'intestin (estimé à 100 000 milliards de cellules bactériennes pour le microbiote intestinal humain). On parlera de microbiote humain (microbiote intestinal, cutané, vaginal, etc.), de microbiote d'un sol, d'une plante, de l'océan, etc. La diversité des souches et des espèces bactériennes varie entre les différents microbiotes et entre les individus.

Le microbiote intestinal d'un individu évolue tout au long de la vie avec, d'une part un ensemble de souches relativement stable autour d'un niveau d'équilibre et d'autre part, des souches bactériennes transitoires, résidant de quelques jours à quelques semaines au sein du microbiote.

Les traitements antibiotiques, soit parce qu'ils sont administrés par voie orale, soit parce que les antibiotiques ou leurs métabolites actifs sont excrétés par voie digestive, ont un effet sur la composition du microbiote et peuvent conduire à des modifications majeures de celle-ci, suivie d'une stabilisation de quelques semaines autour d'une nouvelle structure de population (Antonopoulos *et al.*, 2009). Le spectre d'activité d'un antibiotique est défini par l'ensemble des espèces bactériennes qui seront sensibles à cet antibiotique. Un antibiotique ayant un spectre étroit ciblera moins d'espèces bactériennes qu'un antibiotique à spectre dit large et exercera une pression de sélection sur un moins grand nombre de souches ou de gènes de résistance.

D'autres facteurs, indépendants des antibiotiques (hôte, alimentation, conditions de vie) influent sur le microbiote, ce qui rend celui-ci difficile à étudier du fait de sa variabilité entre les hôtes (Antonopoulos *et al.*, 2009). Des espèces bactériennes telles qu'*E. coli*, présentant des sous groupes de clones plus ou moins adaptés à différents environnements, à l'homme ou à des espèces animales, ont la capacité de survivre et transiter au sein de différents environnements et communautés bactériennes, et contribuent ainsi aux échanges de gènes et supports génétiques entre les différents microbiotes.

Au sein des espèces bactériennes, celles qui se révèlent les plus impliquées pour la transmission de résistances aux antibiotiques sont celles appartenant au phylum des Gammaproteobacteria comme *E. coli*, et au phylum des Firmicutes comme *Enterococcus* spp. Lors d'exposition aux antibiotiques, les souches résistantes seront favorisées pour occuper une niche écologique libérée par des souches sensibles, et pourront se multiplier plus rapidement.

- **Hôte**

L'âge, l'état sanitaire, les conditions d'alimentation et de vie constituent autant de facteurs qui influencent l'état physiologique de l'hôte et le degré de développement de son immunité. Les travaux de ces 20 dernières années mettent en évidence un ensemble de relations et d'équilibres entre le microbiote de l'hôte et son fonctionnement physiologique et immunitaire (El Aidy *et al.*, 2012; Guardia *et al.*, 2011; Martins dos Santos *et al.*, 2010).

De nombreuses fonctions biologiques attestent d'une relation symbiotique entre l'hôte et son microbiote. Des événements affectant l'hôte (stress) ont un impact sur le fonctionnement de la physiologie digestive et son homéostasie influençant à leur tour le microbiote. Inversement, des modifications du microbiote ont un effet sur le métabolisme et la physiologie de l'hôte.

La différence pour un clone bactérien entre un statut de souche commensale et un statut de souche pathogène est en partie fonction de facteurs liés à la bactérie (inoculum, acquisition de gènes de pathogénicité) et à l'hôte (capacité immunitaire et facteurs de stress). L'expression de la pathologie est elle-même en partie fonction du génome de la bactérie et du génome de l'hôte.

- **Populations**

- Population animale

Les modalités d'élevage varient entre espèces animales. Au sein des filières de production animale, les animaux peuvent être élevés selon des types de production et selon des cahiers des charges différents. De manière générale, l'accroissement de la taille des groupes d'animaux, ou encore l'élevage d'animaux en densité élevée va accroître les risques d'émergence de pathologie et donc la consommation d'antibiotiques (Done *et al.*, 1996; Marlier *et al.*, 2003). Ces deux éléments, taille des groupes et densité, sont devenus prépondérants dans les techniques d'élevages (Coutelet, 2013) du fait du contexte économique difficile qui réduit les marges bénéficiaires de l'éleveur et qui aboutit à des tailles d'élevage toujours plus importantes.

Dans ces contextes variés, les modalités d'utilisation d'antibiotiques sont à prendre en compte sous différents aspects que sont : les modalités de traitement (individuel, collectif), la voie d'administration (orale, parentérale, locale), le mode d'administration (injection, administration de *bolus*, via l'eau de boisson, via l'aliment). En cas de traitement de groupe, la taille des populations animales exposées simultanément à un antibiotique et la taille des populations non exposées, tout comme les densités d'animaux et le nombre de contacts entre eux, directs ou indirects dans leurs lieux de vie (prairies, enclos, cases, bâtiments), sont des paramètres modulant la capacité de sélection et de dissémination des bactéries résistantes et sensibles dans l'élevage et son environnement (Baquero *et al.*, 2008; Davis *et al.*, 2011). Le mode d'élevage, la fréquence des traitements, la durée et l'âge des animaux traités, sont des facteurs modulant l'exposition des microbiotes (Guardia *et al.*, 2011; Looft *et al.*, 2012; Torok *et al.*, 2011).

Quels que soient le mode de traitement et la population animale traitée, il faut également prendre en compte l'élimination des antibiotiques par les animaux traités. En fonction des propriétés pharmacocinétiques des molécules utilisées, les métabolites de ces molécules sont éliminés *via* les produits animaux (viandes, lait, œufs), d'où la fixation d'un délai d'attente après traitement durant lequel ces produits ne peuvent être mis à la consommation ; mais ces métabolites sont également éliminés *via* les phanères (plumes) et les lisiers ou autres effluents d'élevage, susceptibles de contaminer l'environnement. L'élimination des métabolites des antibiotiques *via* les denrées d'origine animale est prise en compte dans la réglementation pour la protection du consommateur (fixation de LMR : limites maximales de résidus et respect du délai d'attente) mais ne l'est pas dans le cas de l'alimentation animale [ex : veau exposé au lait de vaches traitées (Aust *et al.*, 2012)].

La gestion des effluents d'élevage, leur utilisation pour l'amendement des sols, le traitement des eaux usées sont des facteurs jouant un rôle dans la survie ou la dissémination des communautés bactériennes, des clones et des gènes de résistance mais également dans la dissémination d'antibiotiques sous formes de résidus vers l'eau et les sols (Baquero *et al.*, 2008; Koike *et al.*, 2007).

D'autres facteurs sont également à prendre en compte dans l'évaluation de la transmission des bactéries résistantes d'une part entre et au sein des élevages, et d'autre part entre l'animal et l'homme, que ce soit par contact direct ou indirect ou par consommation de produits d'origine animale (Crombé *et al.*, 2013). Ceci concerne les modalités de nettoyage et désinfection des locaux, les produits entrant dans l'élevage, les modalités d'entrées et de sorties des animaux, les fréquences de

relations avec le monde extérieur à l'élevage (visiteurs, livraisons, soins vétérinaires), la protection vis-à-vis de vecteurs (insectes, rats, oiseaux, *etc.*), le respect des règles de biosécurité définies et appliquées au sein de l'élevage.

L'ensemble de ces pratiques influe sur la connexion entre les différents écosystèmes et donc sur la diffusion des clones bactériens et des éléments génétiques mobiles entre les animaux, les hommes et l'environnement (Baquero *et al.*, 2008).

- Population humaine

L'utilisation des antibiotiques chez l'homme pour des traitements en ville ou à l'hôpital conduit également à la sélection de bactéries résistantes pathogènes et commensales (Armand-Lefèvre *et al.*, 2013; Lacey *et al.*, 1983).

La dissémination de ces bactéries au sein de l'hôpital est fonction de nombreux paramètres qui dépendent des modalités d'utilisation des antibiotiques, mais également de la fréquence de contacts des personnels avec les sujets traités, des règles d'hygiène mises en œuvre, de la qualité des procédures de stérilisation des équipements, *etc.*

La contamination des effluents, notamment des hôpitaux, par des résidus d'antibiotiques et par des gènes de résistance contribuent à la sélection et à la dissémination de la résistance (Baquero *et al.*, 2008).

- Animaux de compagnie

Les animaux de compagnie jouent également un rôle dans l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques, en tant que sujets traités aux antibiotiques et comme réservoirs potentiels de bactéries résistantes présentes chez les personnes à leur contact et les animaux de leur environnement proches (Gandolfi-Decristophoris *et al.*, 2013; Verkade et Kluytmans, 2013).

- Populations animales sauvages

Les premières études révèlent la présence de gènes de résistance sur des bactéries isolées à partir de prélèvements réalisés sur des rongeurs et des insectes présents dans les élevages étudiés (Levy *et al.*, 1976).

Cette transmission aux populations d'animaux sauvages de gènes de résistance aux antibiotiques, comme la résistance aux céphalosporines, a fait l'objet d'études épidémiologiques récentes, montrant la présence de souches résistantes chez des rats à Berlin, des insectes ou chez des oiseaux sauvages, y compris dans des zones reculées, du fait des migrations (Guenther *et al.*, 2011).

Tableau 1 : Les mécanismes identifiés aux différents niveaux d'échelle, contribuant à l'émergence, la transmission et la sélection de la résistance aux antibiotiques

Niveau d'échelle	Description du niveau	Mode de transmission des résistances aux antibiotiques	Facteurs de sélection des résistances aux antibiotiques
Gène	Taille, mutation, Fonction dans la cellule, nombre de copies	Support génétique	Fonction (résistance) Gain et coût biologique
Support génétique	Chromosome, plasmides Éléments mobiles	Reproduction, conjugaison, transformation, transduction	Gain et coût biologique pour la cellule Environnement génétique Présence d'autres gènes susceptibles d'être sélectionnés (autres gènes de résistance aux antibiotiques, aux métaux lourds, aux désinfectants, etc.)
Souche bactérienne	Génome Phénotype exprimé	Nombre de cellules bactériennes de la souche Clones	Sensibilité, vitesse de croissance de la souche en fonction de l'environnement
Microbiote	Population bactérienne au sein de différents sites sur l'hôte Intestin, peau, muqueuses, fèces, phanères	Diversité, densité, proximité des souches bactériennes	Compétition au sein des niches écologiques Environnement biochimique
Hôte	Espèce animale, type Homme	Etat de santé, nature des soins	Traitement individuel (nature, dose, durée) Réponse immunitaire, infection Effet de barrière
Population	Elevage Cliniques vétérinaires Communauté humaine Hôpitaux, centres de soins	Introduction d'animaux Modes d'élevages Contacts intra-population Transmission verticale chez les mammifères et chez les volailles	Biosécurité Hygiène Fréquence des expositions aux antibiotiques (traitement, résidus)
Inter-populations	Alimentation animale Organisation des élevages Abattoir, laiterie, centres de conditionnement, transformation Aliment Eau potable	Contacts inter-populations Partage d'environnement Commerce Transports	Biosécurité Hygiène Génétique Fréquence et durée des interrelations (achats, consommation, etc.)
Environnement	Plantes, sols, eau, faune Vie sauvage Nuisibles, insectes	Circulation de l'eau Voie de migration Vent, épandages	Facteurs physico-chimiques

2.2 Usage d'antibiotiques et pression de sélection

L'efficacité thérapeutique d'un traitement antibiotique dépend de son activité antibactérienne et de la réponse immunitaire. Lors d'un traitement antibiotique d'un sujet malade, la guérison clinique va être fonction de la rapidité et de l'ampleur de la réponse immune, des lésions tissulaires provoquées par la bactérie pathogène et l'inflammation locale et de la capacité de réparation de l'organisme et de retour à un fonctionnement physiologique normal (Huttunen et Aittoniemi, 2011).

La guérison clinique n'est pas toujours associée à une cure bactériologique (disparition de la bactérie du site infectieux) et peut donc conduire à un portage de la bactérie pathogène par l'hôte ou à une évolution vers une maladie chronique. Inversement, une cure bactériologique du fait du traitement antibiotique et de la réponse immune ne conduit pas forcément à une guérison clinique en cas de réponses immunitaires insuffisantes et/ou de lésions tissulaires conduisant à la défaillance d'organes vitaux.

La réponse immunitaire de l'hôte à l'infection est le principal phénomène conduisant à la guérison. Le traitement antibiotique d'une infection provoquée par une bactérie sensible améliore cette réponse dans de nombreuses situations en réduisant la population bactérienne. Le traitement antibiotique

augmente la probabilité de guérison, réduit le temps nécessaire pour obtenir la guérison et la gravité des séquelles (Martinez *et al.*, 2012). Parfois, le traitement antibiotique peut avoir un effet néfaste dans le cas d'infections par des bactéries toxigènes.

Toute exposition à un antibiotique d'une population bactérienne hétérogène en termes de sensibilité à cet antibiotique, qu'il s'agisse de différentes espèces d'une flore complexe et/ou de différents clones d'une population mono-espèce, est susceptible d'exercer une pression de sélection qui favorise les bactéries les plus résistantes au détriment des plus sensibles.

Les conséquences de ce phénomène sont différentes selon qu'il s'exerce sur une population bactérienne pathogène responsable de l'infection bactérienne ou sur les flores commensales hébergées par l'hôte.

Dans le premier cas, la sélection en cours de traitement de bactéries pathogènes qui échappent à l'action de l'antibiotique est une cause d'échec thérapeutique, qui peut survenir immédiatement chez le sujet infecté mais aussi postérieurement chez un sujet nouvellement infecté par la bactérie pathogène résistante sélectionnée. Il s'agit du premier danger associé à l'utilisation des antibiotiques qui ait été identifié, dès l'avènement de la classe thérapeutique. Pour cette raison, depuis un certain nombre d'années, les schémas posologiques des antibiotiques qui sont élaborés de manière rationnelle prennent en compte ce danger.

Dans le second cas, la pression de sélection contribue au maintien et à la diffusion des gènes de résistance au sein du réservoir que constituent les bactéries commensales des flores de l'hôte.

Comme indiqué précédemment, le spectre d'activité d'un antibiotique est défini par l'ensemble des espèces bactériennes qui seront sensibles à cet antibiotique. Un antibiotique ayant un spectre étroit ciblera moins d'espèces bactériennes qu'un antibiotique à spectre dit large et exercera une pression de sélection sur un moins grand nombre de souches ou de gènes de résistance. L'utilisation thérapeutique d'un antibiotique à spectre étroit nécessite un meilleur ciblage des espèces bactériennes à l'origine de maladies.

2.3 Les indices d'efficacité en antibiothérapie

La méthodologie actuellement reconnue pour la détermination rationnelle du schéma posologique d'un antibiotique consiste en une approche intégrée qui combine les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents thérapeutiques, appelée approche pharmacocinétique/pharmacodynamique ou PK/PD (Committee for Medicinal Products for Human Use, 1995; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2012). Il s'agit d'introduire des informations mécanistiques relatives à la pharmacocinétique de l'antibiotique (c'est-à-dire à l'effet de l'organisme sur le médicament) et à sa pharmacodynamie (c'est-à-dire à l'action du médicament sur l'organisme), dans le processus de sélection d'un schéma posologique.

Dans le cas des antibiotiques, l'approche PK/PD a conduit à proposer des « indices d'efficacité » ou « indices PK/PD », comme critères de substitution pour prédire l'efficacité des traitements. Ces indices traduisent les caractéristiques de la pharmacodynamie des antibiotiques et des relations concentrations-effets qui en découlent. Ces indices PK/PD combinent une information à caractère pharmacocinétique (un paramètre d'exposition interne) et une information à caractère pharmacodynamique, la concentration minimale inhibitrice (CMI ou MIC) pour le pathogène considéré.

Les trois principaux indices d'efficacité utilisés en antibiothérapie sont présentés dans la figure 1. Les paramètres pharmacocinétiques décrivent l'exposition en termes de durée - le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à un seuil -, ou d'intensité : le pic de concentration plasmatique (C_{max}), l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC). Ces trois indices – $Temps > CMI$, C_{max}/CMI et AUC/CMI - correspondent de fait à une standardisation de l'exposition plasmatique à l'antibiotique, que l'on exprime relativement à la CMI, utilisée comme indicateur de la sensibilité du pathogène à l'antibiotique testé.

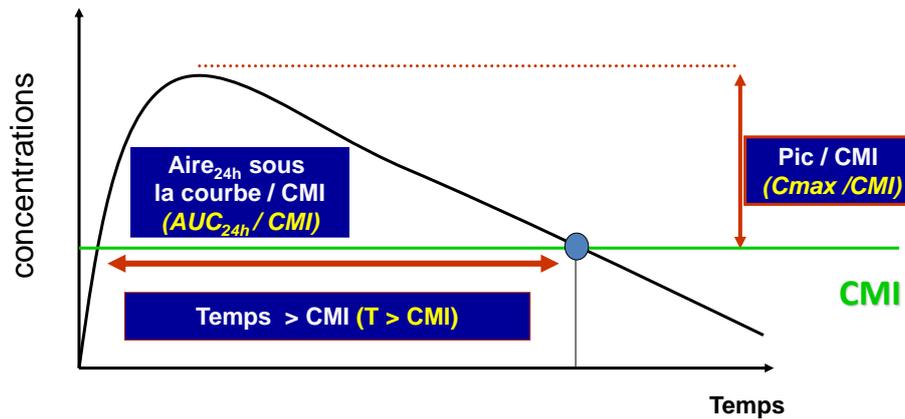


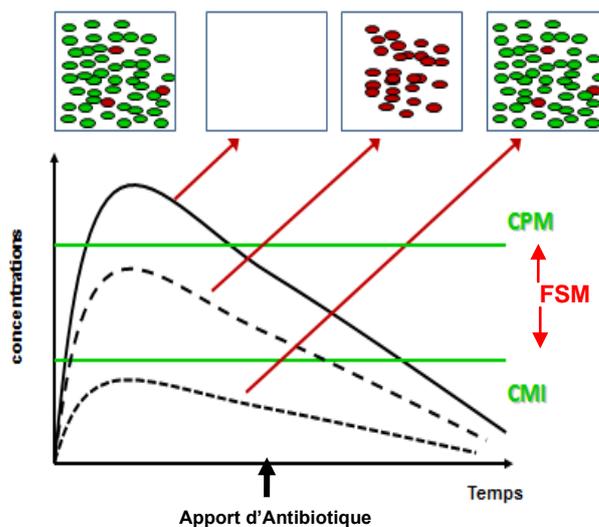
Figure 1 : Les indices PK/PD pour les antibiotiques

Les corrélations entre les indices PK/PD et l'efficacité clinique des différentes classes d'antibiotiques ont été déterminées à partir de modèles d'infections expérimentales développés chez des rongeurs (rats, souris), pour l'antibiothérapie humaine (Craig, 1998). Des études cliniques chez l'Homme, prospectives ou rétrospectives ont permis de confirmer leur corrélation avec l'efficacité (clinique, microbiologique), et de proposer des valeurs seuils de ces indices (ou valeurs critiques) associées à des probabilités de guérison élevées (>80-90%).

2.4 Les indices d'efficacité et la prévention des résistances

Au sein d'une population bactérienne sensible à un antibiotique, il peut apparaître en permanence des clones résistants suite à une mutation spontanée sur le génome bactérien. En l'absence de pression de sélection liée à un traitement antibiotique, ces mutants résistants restent en général largement minoritaires au sein de l'inoculum. Une pression de sélection s'exerce lorsque les concentrations d'antibiotique réduisent la population sauvage majoritaire qui fait office de barrière et préserve dans le même temps la sous-population mutante.

La description de ce phénomène pour les fluoroquinolones a conduit aux notions de concentration prévenant les mutants (CPM) et de fenêtre de sélection de mutants (FSM), qui sont illustrées par la Figure 2 et commentées ci-dessous.



Une population de taille suffisamment grande (10^8 - 10^{10} bactéries) contient des sous-populations extrêmement minoritaires de mutants résistants (carré à gauche : inoculum bactérien constitué de bactéries majoritaires sensibles en vert et de mutants résistants minoritaires en rouge). Lorsque les concentrations de l'antibiotique sont inférieures au seuil de sensibilité (CMI) de la population sauvage majoritaire, il n'y a pas de pression de sélection (carré à droite). Lorsque les concentrations évoluent au-dessus de la CMI de la population « sauvage » et en dessous du seuil de sensibilité des mutants résistants (CPM : concentration prévenant les mutants), ces derniers sont sélectionnés (carré avec bactéries rouges uniquement). Dans ce schéma simplifié et idéal, les concentrations de l'antibiotique devraient être supérieures au seuil de sensibilité des sous-populations les moins sensibles pour obtenir une réduction de la charge bactérienne suffisante pour permettre à l'hôte d'éliminer la totalité des bactéries pathogènes (carré vide). D'après (Canton et Morosini, 2011)

Figure 2 : Notion de fenêtre de sélection de mutants résistants

Dès que l'antibiotique atteint des concentrations qui éliminent la population sauvage majoritaire au sein d'une population bactérienne qui contient une sous-population résistante, le seul moyen d'éviter la sélection de cette dernière est d'obtenir des concentrations capables d'éliminer également les mutants, c'est-à-dire supérieures à la CPM (concentration prévenant les mutants). Comme il est inévitable que les concentrations de l'antibiotique « traversent » la fenêtre de sélection de mutants au cours de sa phase d'élimination, il est crucial que l'intensité et/ou la durée d'exposition au-dessus de la CPM soient suffisamment fortes et précoces pour éliminer rapidement les mutants.

La notion de fenêtre de sélection a été développée à l'origine autour des mécanismes de résistance générés par mutations spontanées du génome bactérien et transmis verticalement aux générations successives. Cependant, le concept peut également s'appliquer aux mécanismes de résistances impliquant un transfert horizontal de gènes de résistance (Canton et Morosini, 2011). La notion de fenêtre de sélection peut s'appliquer dès lors qu'une population bactérienne est hétérogène en termes de sensibilité à l'antibiotique, c'est-à-dire que cohabitent au sein de cette population une sous-population majoritaire sensible et une ou plusieurs sous-populations, minoritaires et de sensibilités inférieures.

Ce phénomène ré-actualise également la notion classique de concentrations « sub-inhibitrices » favorisant l'émergence de résistance, mais le seuil à considérer n'est pas la CMI de la population pathogène sauvage majoritaire mais la CMI (ou son analogue, la CPM) de la sous-population pathogène la moins sensible.

La prévention de la résistance chez les bactéries pathogènes cibles de l'antibiothérapie est une problématique très largement connectée avec l'objectif thérapeutique car on s'intéresse à la même espèce bactérienne située dans la même biophase (le site infectieux). C'est la raison pour laquelle les indices PK/PD décrits précédemment sont utilisés pour prédire à la fois l'efficacité et la prévention de la résistance. Les études sur modèles animaux, confirmées par des essais cliniques chez l'Homme, ont montré que les valeurs des indices PK/PD doivent être plus élevées lorsque l'objectif est de maximiser la prévention des résistances. Cela revient à dire que face à des charges bactériennes importantes, des doses plus fortes qui conduisent à des concentrations nettement supérieures à la CMI de la population sauvage majoritaire, sont nécessaires pour diminuer la probabilité de sélection de résistances chez les bactéries pathogènes à éradiquer (Figure 2).

2.5 Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance

2.5.1 Les flores commensales

Chez l'Homme comme chez l'animal, la résistance aux antibiotiques peut être mesurée chez les bactéries responsables des infections (dites « pathogènes »). Ce sont celles qui sont la cible du traitement antibiotique. Par ailleurs, il est complémentaire d'évaluer la résistance de bactéries non associées à la maladie (dites « commensales »), dans le but d'apprécier le niveau de résistance des bactéries de la flore microbienne de l'individu.

Les antibiotiques appartenant aux classes considérées comme critiques pour la santé humaine (bêtalactamines, fluoroquinolones, macrolides) ont une élimination intestinale - plus ou moins marquée -, responsable d'une pression de sélection sur le microbiote intestinal de l'hôte. Ainsi, chez le porc, l'administration par voie parentérale de bêtalactamines (ampicilline, cefquinome) ou de quinolones (fluméquine, enrofloxacin) aux doses recommandées conduit à amplifier la proportion d'entérobactéries résistantes au sein de la flore fécale des animaux traités (Belloc *et al.*, 2005; Bibbal *et al.*, 2007; Cavaco *et al.*, 2008; Wiuff *et al.*, 2003).

Le lien entre le niveau d'exposition du tractus intestinal et la dynamique d'amplification des résistances peut cependant être très différent, selon la classe de l'antibiotique, la voie d'administration utilisée (voie orale *versus* parentérale), la cinétique d'exposition des segments distaux du tractus intestinal, et le niveau de sensibilité des populations bactériennes concernées (Fantin *et al.*, 2009).

Des travaux récents (De Lastours *et al.*, 2012; Fantin *et al.*, 2009; Rice, 2012) ont révélé que, chez l'Homme, la pression de sélection qui s'exerçait au niveau du microbiote intestinal pouvait également entraîner la colonisation du tube digestif par des bactéries exogènes résistantes, probablement ingérées de façon naturelle pendant la durée de l'étude. Cette observation éclaire sous un angle

nouveau les liens entre l'exposition aux antibiotiques et l'émergence des résistances au niveau du microbiote intestinal.

D'une manière générale, selon le spectre d'action des antibiotiques, l'impact sur le microbiote intestinal s'avère plus ou moins étendu. Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques à spectre large, initialement destinés à lutter contre une infection insuffisamment caractérisée, aura un impact étendu, non seulement sur la flore pathogène mais aussi sur la flore commensale, ce qui entraîne un pouvoir sélectionnant plus fort. Il est donc préférable de privilégier des antibiotiques à spectre étroit autant que possible.

2.5.2 Durées et posologie de traitement, efficacité clinique et prévention des résistances

Un certain nombre d'études ont évalué l'impact de la durée d'un traitement antibiotique sur l'amplification des résistances au sein des flores commensales. Par exemple, il a été montré chez des enfants traités par des bêtalactamines que le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistants de la flore rhyno-pharyngée était significativement augmenté pour des durées de traitement supérieures à 5 jours (Guillemot *et al.*, 1998). La même constatation a été faite dans une étude comparant deux traitements à l'amoxicilline chez l'enfant : le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* était plus important avec 40 mg/kg pendant 10 jours qu'avec 90 mg/kg pendant 5 jours (Schrag *et al.*, 2001).

Parallèlement à ces résultats, un ensemble de travaux réalisés chez l'Homme depuis plusieurs années démontrent qu'une efficacité clinique équivalente peut être obtenue avec des durées de traitements antibiotiques plus courtes que celles qui sont traditionnellement utilisées (Rice, 2008).

La mise en relation des résultats précédents suggère que la diminution de la durée des traitements antibiotiques pourrait constituer un des leviers d'action les plus prometteurs pour réduire l'émergence de résistances dans les flores commensales, sans perte d'efficacité contre les infections. La réduction des durées effectives des traitements antibiotiques est promue comme telle au niveau international (World Health Organization, 1999).

L'impact des molécules antibiotiques à temps de demi-vie longs sur le développement des résistances bactériennes est également questionné, en lien avec un prolongement dans le temps (du fait de l'élimination lente) de la pression de sélection potentiellement exercée sur les flores bactériennes (World Health Organization, 1999). Des données expérimentales suggèrent que cette propriété pharmacocinétique pourrait être un facteur favorisant l'émergence des résistances au sein des flores commensales des patients (Kastner et Guggenbichler, 2001).

Au vu des données précédentes, l'optimisation (dans le sens d'une réduction) de la durée des traitements devraient être une voie de recherche prioritaire en antibiothérapie vétérinaire. Une attention particulière devrait être portée sur les formulations dites « longue-action », afin de ré-évaluer leur rapport bénéfices sur risques à l'aune de leur impact potentiel sur l'émergence de résistances.

2.5.3 Types de traitement antibiotique

A partir des éléments du présent chapitre, l'introduction des enjeux liés à l'antibiorésistance en antibiothérapie animale peut être envisagée *via* la définition d'un rapport bénéfice sur risque qui évalue conjointement les bénéfices d'une antibiothérapie vis-à-vis de la santé animale, et les risques de cette même antibiothérapie vis-à-vis de la santé humaine. En première analyse, ce rapport sera favorable à l'antibiotique lorsque son niveau d'efficacité contre le pathogène responsable d'une infection pourra contrebalancer la pression de sélection qui s'exercera systématiquement (avec cependant des différences en termes d'intensité et de durée) sur les flores commensales de l'animal. Ces considérations conduisent à souligner la différence d'impact que pourront avoir les types de traitements adoptés, sur ce rapport bénéfice sur risque.

Les types de traitement ont été définis par le Groupe de Travail de la manière suivante :

- Préventif : traitement prophylactique appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour la maladie infectieuse. Le traitement préventif peut être individuel ou collectif ;
- Métaphylactique : traitement des animaux cliniquement malades et des autres animaux d'un même groupe qui sont encore cliniquement sains mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades (EMEA, 2013) ;
- Curatif : traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.

Ces définitions appellent plusieurs commentaires et précisions :

2.5.3.1 Traitement préventif

En préambule, l'étymologie des mots prophylaxie et métaphylaxie éclaire la distinction qui doit être faite entre ces deux modalités d'intervention. Les deux mots sont formés du terme *phylaxie*, qui signifie « protection contre une infection », et des préfixes *Pro* (« avant ») et *Meta* (« après »). Il s'agit donc bien dans le cas de la *prophylaxie* de protéger un groupe contre l'infection AVANT sa survenue au sein du groupe, et dans le cas de la *métaphylaxie* de protéger un groupe contre l'infection APRES sa survenue au sein du groupe.

Il s'est avéré, au cours d'auditions des professionnels, que l'acception du terme préventif était très différente selon les interlocuteurs. Pour certains professionnels, le traitement d'animaux sains porteurs de bactéries, lorsqu'aucun symptôme ne s'exprime encore dans le groupe, ne relèverait pas du traitement préventif, mais du traitement métaphylactique. Les experts ont écarté cette option dans la mesure où la présence de bactéries pathogènes au sein d'un microbiote ne conduit pas forcément à la maladie, qui elle-même résulte d'un déséquilibre de la flore au profit de ces bactéries pathogènes. Traiter des animaux porteurs de ces bactéries, sans expression de la maladie au sein du groupe, consiste donc bien à traiter des animaux sains, exposés à un facteur de risque infectieux, mais qui pourraient ne pas rencontrer les conditions favorables au développement et à l'expression de la maladie correspondante. Il s'agit donc bien d'un traitement prophylactique.

Lors d'un traitement préventif, le risque associé à la pression de sélection exercée sur les bactéries des flores commensales est présent chez tous les animaux traités, alors que le bénéfice thérapeutique est dépendant de l'élimination effective de la bactérie pathogène, dont la présence n'est que suspectée : en réalité celle-ci peut être absente, ou constituer une population bactérienne faible dont il n'est pas certain qu'elle provoquera une maladie chez l'animal.

Le rapport bénéfice sur risque des traitements préventifs apparaît donc comme défavorable en matière de risque de résistance aux antibiotiques.

2.5.3.2 Traitement métaphylactique

Dans un groupe d'animaux, le principe de la métaphylaxie est d'entreprendre un traitement de tous les animaux du groupe dès lors que les symptômes de la maladie (signes cliniques) ont été mis en évidence et bien identifiés sur un nombre donné d'individus du groupe ciblé.

Dans ce groupe d'animaux, le traitement s'adresse alors simultanément à trois catégories d'individus :

- les animaux déjà malades qui expriment des symptômes visibles, qui sont également les « révélateurs », à partir desquels le vétérinaire prescripteur va décider de traiter l'ensemble du groupe d'animaux ;
- les animaux en incubation (infectés ne présentant pas encore de symptômes), chez lesquels la maladie se trouve à un stade précoce de son évolution ;
- les animaux encore sains, chez lesquels la maladie ne s'est pas déclenchée au moment du traitement, et qui ne seraient pas forcément tombés malades.

Autrement dit, le traitement métaphylactique est une combinaison de traitements qui à l'échelle individuelle sont soit des traitements curatifs « classiques », soit des traitements curatifs précoces, soit des traitements préventifs.

Aujourd'hui, le Groupe de Travail souligne l'importance de la prise en compte de plusieurs critères pour le recours à la métaphylaxie et de bien les préciser :

- Signes cliniques présents sur un certain nombre d'animaux ;
- Détermination et appropriation d'un seuil d'intervention ;
- Identification univoque de la maladie ;
- Evolution habituelle prévisible de la maladie ;
- Evolution rapide de la maladie dans le groupe.

Il faut souligner qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de publications permettant de valider scientifiquement, au regard de l'antibiorésistance, cette modalité d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. En effet, cette dernière obéit plus aujourd'hui à des impératifs d'organisation qu'à une théorie scientifiquement démontrée. Néanmoins, les experts considèrent qu'il s'agit d'une modalité potentiellement pertinente dans la mesure où le rapport bénéfice sur risque considéré

comme défavorable pour le traitement des animaux sains et qui le seraient restés sans traitement (une fraction des animaux de la 3^{ème} catégorie) pourrait être compensé par un rapport bénéfice sur risque plus favorable pour le traitement des animaux en phase sub-clinique (2^{ème} catégorie).

En effet, le traitement antibiotique d'un animal en incubation, chez lequel la population bactérienne est en croissance et de taille encore réduite, pourrait être plus performant en termes d'efficacité et de prévention des résistances sur les bactéries ciblées. En effet, il a été démontré pour différentes classes d'antibiotiques une action antibactérienne accrue sur des populations de petites tailles (bactéries ciblées) par rapport à des populations de grandes tailles (Ferran *et al.*, 2011; Jumbe *et al.*, 2003; Mizunaga *et al.*, 2005; Udekwu *et al.*, 2009). De plus, dans le cas de résistances associées à des mutations du génome bactérien, la probabilité de présence de sous-populations résistantes minoritaires au sein d'une population sensible majoritaire est d'autant plus faible que la taille de la population est faible (Canton et Morosini, 2011; Ferran *et al.*, 2007; Ferran *et al.*, 2009; Jumbe *et al.*, 2003). On notera que ces résultats sont expérimentaux et ont été obtenus sur des animaux de laboratoire.

2.5.3.3 Traitement curatif

En pratique, le traitement curatif est le plus souvent un traitement individuel ou collectif d'un petit lot d'animaux. La frontière entre traitement métaphylactique et traitement curatif peut être aujourd'hui difficile à marquer dans les filières où les animaux sont élevés à l'intérieur de lots qu'il n'est pas possible de diviser à des fins de traitement.

Par exemple dans des lots de volailles, de lapins, de poissons, aucun traitement curatif individuel par antibiothérapie ne peut être mis en place. Seul, le traitement du lot est envisageable et s'apparente beaucoup plus alors à un traitement métaphylactique que curatif. C'est l'unité épidémiologique qui est traitée.

Les posologies recommandées dans le cadre des AMM des antibiotiques disponibles actuellement doivent permettre la guérison clinique et bactériologique d'animaux cliniquement malades et infectés par des bactéries sensibles. Les posologies des spécialités qui ont les AMM les plus anciennes sont aujourd'hui questionnées, parce qu'elles ont été établies à une période où les connaissances relatives à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie des antibiotiques, en lien avec l'efficacité et la prévention des résistances étaient largement inférieures à ce qu'elles sont actuellement. La progression des connaissances dans ces domaines suggère que certaines de ces posologies anciennes sont trop faibles pour assurer l'efficacité thérapeutique et la prévention de l'émergence de résistances chez les animaux cliniquement malades.

2.5.3.4 Perspectives

Une conséquence potentielle de ces phénomènes est que les schémas posologiques (doses et durées de traitement) garantissant le meilleur rapport bénéfice sur risque (tel que défini précédemment) pourraient être différents selon que le traitement d'une même infection est initié à un stade précoce de son évolution (avec une population bactérienne faible, en début de période de multiplication intense), ou à un stade plus tardif (avec une population bactérienne importante mais en phase de croissance ralentie).

Par exemple, une ré-évaluation des posologies selon les critères actuels de l'antibiothérapie pourrait conduire, pour certains antibiotiques, à un scénario de maintien ou d'augmentation des posologies actuelles pour la seule métaphylaxie et d'augmentation des posologies pour les traitements curatifs des animaux malades.

La combinaison de durées de traitement plus courtes avec des posologies augmentées (autrement dit des expositions plus intenses mais plus brèves) est une des évolutions actuelles de l'antibiothérapie en médecine humaine. Elle pourrait également contribuer à l'amélioration du rapport bénéfice sur risque de l'usage des antibiotiques chez les animaux, compte-tenu du rôle central que semble jouer la durée de la pression de sélection sur l'émergence des résistances au sein des flores commensales. Les experts soulignent néanmoins que ces éléments de posologie restent aujourd'hui du domaine de la recherche scientifique. L'ensemble des données disponibles à l'heure actuelle sont issues d'études de laboratoire (modèles d'infections) ou d'études cliniques réalisées chez l'Homme et elles devront être évaluées chez les espèces d'intérêt vétérinaire et dans un contexte d'élevage.

Par ailleurs, les experts soulignent que le traitement métaphylactique, actuellement fondé sur des *a priori* probabilistes sur la proportion des animaux en incubation pourrait être appelé à évoluer, au moins pour certaines filières animales. La recherche dans les domaines de la détection et du diagnostic pourrait générer le développement d'outils performants (à la fois précoces, sensibles,

rapides et économiquement supportables) permettant à terme de distinguer les animaux en incubation des animaux sains et ainsi de cibler les traitements curatifs précoces.

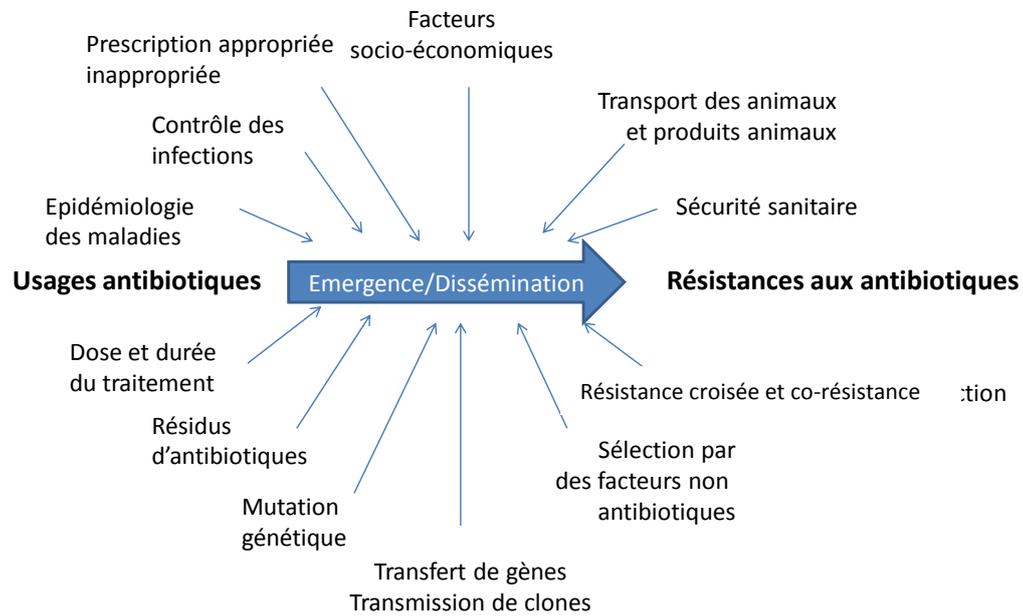


Figure 3 : Impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale sur le développement des résistances aux antibiotiques d'après (Barbosa et Levy, 2000)

Conclusions du chapitre 2

De ces éléments de connaissance sur les mécanismes mis en œuvre dans l'émergence, la sélection et la dissémination des résistances aux antibiotiques, on déduit les conclusions suivantes pour la suite du rapport :

- Toute utilisation d'antibiotique peut conduire à la sélection et potentiellement à l'émergence, puis au maintien de gènes de résistance chez les bactéries ;
- Un animal peut acquérir des bactéries résistantes et les héberger durablement même s'il ne reçoit pas d'antibiotique c'est à dire en l'absence de pression de sélection ;
- Une fois la résistance à un antibiotique acquise et sélectionnée, il est possible d'en faire décroître la fréquence mais pas de la faire disparaître. Elle restera présente à bas bruit dans la population bactérienne et pourra réémerger en présence d'une pression de sélection ;
- La pression de sélection est un facteur important à prendre en compte dans l'évolution de la résistance mais la dissémination des bactéries résistantes et/ou des déterminants génétiques de la résistance est tout aussi importante et fonction d'autres facteurs tels que les mesures d'hygiène, la biosécurité, la maîtrise des différents facteurs zootechniques ;
- La proportion de bactéries résistant à une famille d'antibiotiques est à la fois fonction de l'usage des antibiotiques mais aussi de la nature des clones bactériens et supports génétiques de cette résistance (compétitivité de la bactérie, diffusibilité, etc.) ;
- L'utilisation d'un antibiotique peut sélectionner la résistance à cet antibiotique et aux molécules appartenant à la même famille (résistance croisée). En cas de résistance plasmidique, dès lors que la bactérie héberge des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques (co-résistance), l'usage d'un antibiotique d'une des familles sélectionnera également pour l'ensemble des gènes de résistance de la bactérie (co-sélection). Ainsi, l'arrêt de l'utilisation d'une famille d'antibiotique ne va pas forcément conduire à une diminution de la résistance pour cette famille ;
- Les différentes espèces bactériennes ne réagiront pas forcément de la même manière à la pression de sélection par un antibiotique (caractéristiques génétiques) ni aux facteurs de dissémination (écologie de la bactérie) ;
- L'administration d'un antibiotique chez un animal ou un homme cible la bactérie pathogène visée par le traitement, mais expose également d'autres populations bactériennes à cet antibiotique, notamment les bactéries des flores commensales, sur lesquelles la pression de sélection s'exerce également. Ces dernières contribuent largement à la diffusion des gènes de résistance au sein de leur réservoir ;
- Privilégier l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit, permet de diminuer la pression de sélection exercée sur les différentes bactéries exposées à l'antibiotique. Cela nécessite toutefois un meilleur ciblage des espèces bactériennes à l'origine de la maladie ;
- Les types de traitements antibiotiques sont un facteur influençant le risque de développement de l'antibiorésistance. Lors d'un traitement préventif, le risque associé à la pression de sélection exercée sur les bactéries des flores commensales est présent chez tous les animaux traités, alors que le bénéfice thérapeutique est dépendant de l'élimination effective de la bactérie pathogène, dont la présence n'est que suspectée. Le rapport bénéfice sur risque des traitements préventifs apparaît donc comme défavorable en matière de risque de résistance aux antibiotiques. Le traitement métaglycémique est considéré par le Groupe de Travail comme une modalité pertinente, dans la mesure où il peut améliorer le rapport bénéfice sur risque par rapport au traitement préventif.

Les facteurs intervenant dans la sélection et la dissémination des résistances aux antibiotiques sont nombreux, comme l'illustre la figure 3 ci-dessus. Ces éléments montrent la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance. Ainsi, la réduction de cet usage est un des leviers d'action importants mais ne doit pas être le seul pour maîtriser le risque associé à l'antibiorésistance chez les animaux.

3 Recensement des outils et dispositifs de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance dans le domaine de la santé animale

3.1 Recommandations générales

3.1.1 Internationales

La mise en place de systèmes de surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques a été recommandée depuis de nombreuses années au plan international à la fois pour l'homme et pour l'animal (OMS, 2001).

Ainsi, l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) a publié en 2003 des lignes directrices sur la mise en place de ces systèmes de surveillance.

Code des animaux terrestres de l'OIE (OIE, 2003):

- Chapitre 6.7. Harmonisation des programmes nationaux de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance ;
- Chapitre 6.8. Contrôle des quantités d'antimicrobiens utilisées en production animale.

Code des animaux aquatiques de l'OIE :

Les lignes directrices développées pour les animaux terrestres ont été récemment déclinées pour les animaux aquatiques.

- Chapitre 6.4. Contrôle des quantités d'agents antimicrobiens utilisées chez les animaux aquatiques et détermination des profils d'utilisation ;
- Chapitre 6.5. Élaboration et harmonisation des programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux agents antimicrobiens chez les animaux aquatiques.

Récemment, le groupe OMS-AGISAR (Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Résistance) a également développé des lignes directrices dans ces domaines (OMS-AGISAR, 2012).

Le *Codex alimentarius* a adopté en juillet 2011 une ligne directrice sur l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire (Codex-alimentarius, 2011). Cette ligne directrice reconnaît l'importance des données de surveillance de l'antibiorésistance et de l'utilisation d'antibiotiques pour réaliser une analyse de risque.

Une « task force » Etats Unis/Europe pour la lutte contre l'antibiorésistance, établie en 2009, a publié en 2011 ses recommandations pour les travaux d'intérêt commun entre les Etats Unis et l'Europe dans ce domaine. Parmi les trois recommandations concernant les aspects vétérinaires, deux de ces recommandations concernent l'harmonisation des méthodes de surveillance de la consommation d'antibiotiques et de la résistance.

3.1.2 Européennes

Le fondement de l'activité récente en matière d'antibiorésistance au niveau Européen est lié aux conclusions du Conseil de l'Union Européenne publiées en Juin 2008.

Dans ce document, le Conseil appelle les états membres à renforcer leurs systèmes de surveillance des bactéries antibiorésistantes et de l'utilisation des antibiotiques, à promouvoir l'usage prudent des antibiotiques, à développer des guides de bonnes pratiques et à mettre en place des stratégies de gestion de risques.

En novembre 2011, la Commission européenne a publié un plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens (Commission-européenne, 2011).

Ce plan d'action prévoit le renforcement de la surveillance de la consommation d'antibiotiques pilotée par l'agence Européenne du Médicament (EMA) et de la résistance des bactéries zoonotiques et indicatrices pilotée par l'agence Européenne de Sécurité alimentaire (EFSA). Il est de plus envisagé

de mettre en place dès 2014 un suivi européen de certains déterminants de résistance (ESBL, AmpC, carbapénémase) chez les colibacilles commensaux des animaux de rente.

En 2012 le parlement Européen et le conseil ont recommandé un renforcement des systèmes de surveillance :

- Résolution du parlement Européen sur "Le défi microbien - menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens" ;
- Conclusions du Conseil sur l'impact de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine et dans le secteur vétérinaire – une perspective « One Health ».

3.1.3 Nationales

Le rapport « Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine » (Afssa, 2006) fait plusieurs propositions d'amélioration des systèmes de surveillance au niveau national, le plan Ecoantibio2017 (Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 2012) prévoit plusieurs mesures spécifiques dans cet objectif de surveillance et de suivi.

3.2 Surveillance de l'utilisation des antibiotiques

Le but des systèmes de surveillance est de mesurer l'utilisation des antibiotiques et de suivre son évolution dans le temps. Pour mesurer cette utilisation il faut répondre aux questions suivantes :

- *Quels traitements antibiotiques ont reçu les animaux (quelles familles d'antibiotiques sont utilisées, sous quelle forme pharmaceutique) ?*
- *Pourquoi ont-ils été traités ?*
- *Combien de fois les animaux ont-ils été traités et pendant combien de jours ?*

3.2.1 Sources de données et indicateurs de l'exposition

3.2.1.1 Sources de données

La surveillance de l'utilisation des antibiotiques est réalisable à 3 niveaux selon des modalités différentes.

- Au niveau des laboratoires pharmaceutiques :
Les informations sur les ventes d'antibiotiques par les laboratoires les commercialisant peuvent être recueillies et analysées comme c'est le cas en France. Ces données fournissent une information relativement peu précise de l'usage réel des antibiotiques et ne doivent être considérées que comme un « baromètre » de cet usage. Il n'est par exemple pas possible de disposer de données pour les stades de production au sein d'une espèce, de même les estimations se rapportant à l'utilisation des antibiotiques sont réalisées en prenant les doses et les durées d'administration de l'autorisation de mise sur le marché qui peuvent être différentes de celles réellement utilisées ;
- Au niveau des vétérinaires prescripteurs :
Les informations issues des prescriptions des vétérinaires peuvent être collectées de manière informatisée grâce à l'informatisation des ordonnances et au développement d'outils informatiques ou au moyen d'enquêtes spécifiques. Cette source de données ne reflète pas exactement les usages au sein d'un élevage, car par exemple, la quantité d'antibiotiques prescrite est souvent supérieure à la quantité réellement administrée du fait de la taille fixe des conditionnements disponibles. D'autre part, plusieurs prescripteurs peuvent intervenir pour un même élevage ;
- Au niveau des élevages :
Au sein des élevages, les données recueillies portent sur les doses et modalités d'administration des antibiotiques et constituent donc la meilleure estimation de l'usage réel. Le suivi des usages en élevages tel qu'il est réalisé par les laboratoires de l'Anses repose sur l'étude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques. L'étude de l'usage des antibiotiques vise à évaluer leurs modalités d'utilisation. Le recueil d'informations qualitatives et quantitatives sur les usages des antibiotiques constitue une étape nécessaire à l'étude de la résistance, à l'étude de l'impact de l'usage des antibiotiques sur l'environnement et peut notamment permettre d'identifier les facteurs susceptibles d'influencer les utilisations.

3.2.1.2 Indicateurs de l'exposition

Définition des termes des indicateurs

Les quantités d'antibiotiques acquises/vendues peuvent être exprimées dans différentes unités. Pour bien représenter la réalité de l'utilisation des antibiotiques, il est important que les indicateurs tiennent compte à la fois de l'exposition aux antibiotiques et de la population étudiée : il faut donc un numérateur représentant l'exposition aux antibiotiques et un dénominateur représentant la population susceptible d'être exposée.

Pour pouvoir établir des comparaisons et un suivi dans le temps, il faut tenir compte idéalement

- du nombre d'animaux : du lot, de l'élevage, de la taille des populations nationales ou européennes, *etc.* ;
- de la période d'observation : durée de vie du lot, période d'observation en élevage, année civile, *etc.*

Exemple : Numérateurs utilisés dans le cadre du suivi national des ventes (Figure 4)

- ✓ Qai : la quantité de matière active en unité pondérale (mg, kg, tonnes ou unité internationale de mesure d'activité) est facilement déduite des échanges d'unités commerciales (boîtes, bidons, flacons...). La composition en matière active de chaque unité commerciale est multipliée par le nombre d'unités vendues (dans le cadre du suivi national des ventes) ou acquise (dans le cadre du suivi des usages d'antibiotiques) pour obtenir la masse correspondante de matière active ;
- ✓ L'ADD (Animal Daily Dose) correspond à la dose journalière nécessaire pour traiter un kilogramme de poids vif ;
- ✓ Le nombre d'ADDkg est calculé en divisant la quantité de matière active par la valeur retenue pour l'ADD (posologie journalière de l'AMM dans le cadre du suivi national des ventes d'antibiotiques) ;
- ✓ Le nombre d'ADD (Animal Daily Dose) correspond au nombre d'animaux traités multiplié par le nombre de jours de traitement ;
- ✓ L'ACD (Animal Course Dose) correspond à la dose nécessaire pour traiter un kilogramme de poids vif sur la durée totale du traitement (dose journalière multipliée par la durée du traitement) ;
- ✓ Le nombre d'ACDkg = WAT (Weight of animals treated) est calculé en divisant la quantité de matière active par la valeur retenue pour l'ACD (posologie journalière x durée de traitement de l'AMM) ;
- ✓ Le nombre d'ACD (Animal Course Dose) correspond au nombre d'animaux traités.

Dénominateur utilisé dans le cadre du suivi national des ventes

Le dénominateur doit représenter la population utilisatrice ou potentiellement utilisatrice d'antibiotiques. Le dénominateur a vocation à représenter les fluctuations de population dans le temps, le dénominateur retenu dans le cadre du suivi national des ventes d'antibiotiques est la masse d'animaux potentiellement consommatrice d'antibiotiques (kg produits).

Indicateurs

- ✓ Quantité de matière active en mg de matière active par kg produit : en divisant la quantité pondérale de matière active par la masse d'animaux potentiellement consommatrice d'antibiotiques, on obtient les ventes/acquisitions en milligrammes de substances actives par kilogramme de poids vif ;
- ✓ L'ALEA : en divisant le poids vif traité (nombre d'ACDkg) par la masse animale potentiellement consommatrice, on obtient une expression des ventes en ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials), l'indicateur de l'exposition retenu par l'ANMV-Anses ;
- ✓ NJT/A : le nombre de jours de traitement par animal est obtenu en divisant le nombre d'ADD par le nombre d'animaux totaux.

Les différents indicateurs de l'usage des antibiotiques aujourd'hui employés en médecine vétérinaire répondent tous à des principes généraux identiques même s'ils ont des appellations variées. Ils sont

construits sur un rapport entre une quantité d'antimicrobiens mesurée dans une population animale (numérateur) et une appréciation de la taille de cette population animale (dénominateur).

La quantité d'antimicrobiens est fréquemment approchée au travers de la masse pondérale de matière active acquise ou administrée (ainsi rapportée au sein du projet ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). Compte tenu des différences d'activité et de posologie d'emploi des différentes molécules antibiotiques, cette mesure est insatisfaisante et tend à être supplantée par les mesures reflétant la masse corporelle recevant les antibiotiques. Ainsi en divisant la masse de matière active par la posologie journalière (posologie théorique selon les AMM, posologie prescrite selon les ordonnances, posologie administrée selon les éleveurs), la masse d'animaux traités aux antibiotiques peut être estimée. Ces mesures ne permettent toutefois pas de quantifier aisément un nombre de traitements administrés compte tenu des différences de durées d'administration entre les présentations injectables, solubles ou les prémélanges. En divisant la quantité de matière active par le produit de la posologie journalière et de la durée d'administration (soit la dose utile à un traitement complet) il est alors possible d'estimer la masse corporelle ayant reçu un traitement. Afin de représenter une quantité mesurable telle un nombre d'animaux traités ou un nombre de journées d'administration d'antibiotiques il suffit de diviser les mesures précédentes (correspondant à des masses corporelles) par le poids des animaux au moment du traitement.

Ces mesures relatives à l'exposition des animaux sont de plus en plus largement utilisées, avec toutefois d'importantes disparités dans les posologies considérées ou les poids des animaux au traitement, ce qui rend la comparaison des résultats obtenus entre études très délicate. Ces mesures d'usage pourront cependant à l'avenir être harmonisées dans le cadre de la comparaison européenne des utilisations vétérinaires.

Quantification de l'utilisation des antibiotiques

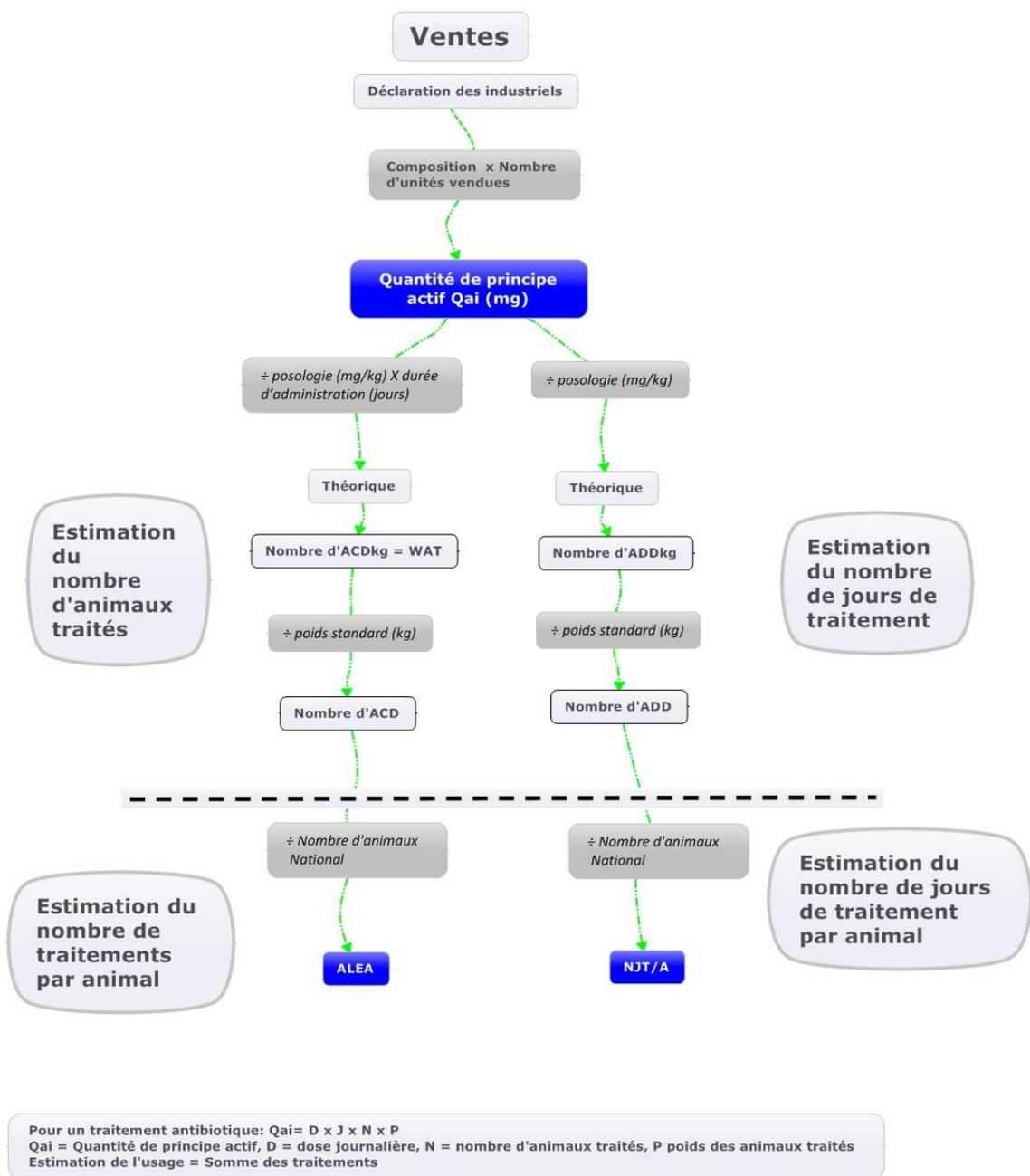


Figure 4 : Quantification de l'utilisation des antibiotiques

Les données obtenues permettent de disposer au plan national d'une estimation de l'utilisation des antibiotiques pour chaque espèce animale par famille d'antibiotique, voie d'administration et forme pharmaceutique.

Un rapport annuel est publié : <http://www.anses.fr/fr/documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2012.pdf>.

3.2.2 Dispositifs pérennes

3.2.2.1 Suivi européen : ESVAC

La commission européenne a demandé en 2009 à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de mettre en place un recueil des données d'utilisation des antibiotiques au niveau européen.

Afin de répondre à ce mandat, le projet ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) a été initié en avril 2010. Un groupe technique consultatif composé d'experts dans le domaine de la collecte et de l'analyse des données d'utilisation des antibiotiques a été mis en place et a élaboré un protocole et un formulaire de recueil des données (ESVAC, 2010).

Une étude initiale rétrospective portant sur les années 2005-2009 a également été entreprise pour harmoniser les données recueillies par les 9 pays qui disposaient d'un système de recueil des données concernant les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.

La première collecte de données harmonisées a été lancée pour les données de l'année 2010 et concerne dix-neuf pays européens. Une deuxième collecte vient d'être achevée concernant 25 pays européens pour des données de l'année 2011. Les données recueillies sont des données de ventes (quantités d'antibiotiques) et ne permettent pas une analyse par espèce de destination.

Parallèlement à ces travaux, deux groupes de travail ont été mis en place afin de proposer une méthodologie permettant d'avoir des données par espèce et des indicateurs pour quantifier l'utilisation des antibiotiques chez les animaux. Un document a été produit et mis en consultation fin 2012.

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136456.pdf).

3.2.2.2 Outils existants à l'étranger

Plusieurs types de dispositifs pérennes de surveillance des quantités d'antibiotiques utilisées coexistent à ce jour. Il peut s'agir, des plus globaux aux plus détaillés :

- ✓ d'une collecte de données de ventes de spécialités antibiotiques, auprès des détenteurs d'AMM ou des grossistes ou pharmacies centrales (selon les structures et règles de délivrance du médicament vétérinaire en vigueur dans chaque pays). Ces données sont usuellement collectées sur un pas de temps annuel et ne permettent que rarement une distinction des volumes vendus par espèce cible ou type de production ;
- ✓ d'une collecte de données en élevages, au sein de panels d'exploitations représentatives des différentes productions, annuellement analysées et dont les données d'utilisation peuvent ensuite être extrapolées à la production nationale. Ce type de dispositif a été mis en œuvre aux Pays-Bas (rapports MARAN) ;
- ✓ d'une collecte détaillée, exhaustive et continue auprès des exploitations, des prescripteurs ou des ayants-droits, des dispensations et/ou administrations d'antibiotiques réalisées. Un tel système permet d'estimer pour chaque unité d'observation (élevage, cabinet vétérinaire, pharmacie) les quantités utilisées et de suivre l'évolution dans le temps de ces indicateurs. Des données complémentaires sont usuellement enregistrées (telles que le motif d'utilisation et le type d'animaux destinataires) ce qui permet une distinction des usages selon les types des productions et stades physiologiques. Le premier dispositif de cette nature a été mis en œuvre au Danemark (VETSTAT).

3.2.2.3 Outils nationaux : le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques

Un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires a été mis en place en France depuis 1999. Basé sur la ligne directrice de l'OIE "surveillance des quantités d'antibiotiques utilisés en élevage", ce suivi est réalisé par l'Anses en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV). Il est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques auprès de l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM de médicament vétérinaire qui les commercialisent. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des médicaments par espèce de destination.

Les informations recueillies auprès des industriels du médicament vétérinaire couvrent 100% des médicaments autorisés. L'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées dans le cadre des dispositions de la cascade (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique) n'est pas quantifiée. De même, l'utilisation hors AMM de médicaments vétérinaires est difficilement quantifiable.

Par exemple, un médicament destiné au porc peut être utilisé chez les lapins hors AMM, l'information n'est pas toujours accessible aux titulaires d'AMM qui vont affecter toutes les ventes de cet antibiotique à l'espèce porcine.

Dans le cadre du suivi national des ventes d'antibiotiques, les résultats sont présentés par famille d'antibiotiques, voie d'administration et espèce animale.

Les résultats sont exprimés en tonnage d'antibiotiques vendus et une estimation de l'exposition des animaux est réalisée à l'aide d'indicateurs appropriés prenant en compte la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps.

3.2.2.4 Démarches de suivi par les professionnels

Au sein de filières de production, structures de production (groupements ou coopératives) ou structures vétérinaires, des outils de surveillance des quantités utilisées se mettent actuellement en place. Cela peut se traduire par des enquêtes d'investigation (cf. § 3.2.3.2). Certaines filières ont intégré aux données technico-économiques de production usuellement enregistrées un nouvel indicateur d'utilisation des antibiotiques. En élevage cunicole par exemple, l'IFTA (index de fréquence des traitements par les antibiotiques) est calculé à l'échelle des bandes, en estimant de manière distincte l'usage des antibiotiques chez les reproductrices d'une part et les lapins en croissance d'autre part. Au sein de structures vétérinaires et de production, divers outils informatiques développés au cours des dernières années dans le cadre d'initiatives individuelles, permettent désormais le suivi des prescriptions et acquisitions d'antibiotiques des clients ou adhérents, au travers d'indicateurs économiques mais aussi similaires à ceux utilisés dans le cadre du suivi national (Qai, ACDkg et ALEA).

3.2.3 Enquêtes d'investigation

3.2.3.1 Enquêtes sur la consommation d'antibiotiques dans les filières de ruminants domestiques

✓ **Etudes de pharmaco-épidémiologie**

En complément des données annuelles sur les ventes d'antibiotiques produites par l'ANMV, des études ont été conduites en filières ruminants (bovins, ovins et caprins) dans l'objectif de décrire qualitativement les pratiques d'utilisation des antibiotiques.

Les enquêtes mises en place portaient sur les deux derniers traitements antibiotiques prescrits par les vétérinaires ou mis en œuvre par les éleveurs. Les vétérinaires et éleveurs de la filière bovine ont été enquêtés entre 2006 et 2008 (Cazeau *et al.*, 2009a; Cazeau *et al.*, 2009b; Cazeau *et al.*, 2011), les éleveurs de la filière ovine en 2007 (Jarrige *et al.*, 2011), et les éleveurs et vétérinaires de la filière caprine entre 2010 et 2011 (Jarrige *et al.*, 2013; Jarrige *et al.*, 2012).

L'analyse des résultats a permis de décrire :

- le contexte pathologique ayant motivé la prescription ou l'utilisation d'antibiotiques ;
- la nature des molécules utilisées, avec déclinaison selon le type de production et la maladie ;
- l'encadrement vétérinaire de l'utilisation des antibiotiques (interactions avec le vétérinaire, présence d'une ordonnance) ;
- l'utilisation hors AMM sur le plan de l'indication d'espèce, l'indication thérapeutique, et le schéma posologique pour les prescriptions par les vétérinaires.

✓ **Etude de l'institut de l'élevage en filière biologique**

Les enquêtes concernant l'utilisation des antibiotiques dans les filières de qualité ne sont pas nombreuses. On peut citer celle de l'Institut de l'Élevage (Pavie *et al.*, 2012) dans laquelle, depuis 2009, une centaine d'exploitations évaluent les contributions environnementales et la durabilité socio-économique des systèmes bovins biologiques. Dans ce projet était intégré le suivi des intrants et notamment les antibiotiques en élevages laitiers.

3.2.3.2 Enquêtes dans les filières monogastriques (porcs-volailles-lapins)

L'étude des usages antibiotiques dans les filières monogastriques visait l'acquisition d'éléments descriptifs quantitatifs et qualitatifs permettant une comparaison des estimations avec celles du dispositif national pérenne (cf. § 3.2.2.3.) et une analyse des usages au sein de la filière, afin d'en déterminer la variabilité (importance et poids des forts utilisateurs dans l'ensemble des usages estimés) et de rechercher les facteurs associés à cette variabilité parmi les pratiques zootechniques, sanitaires et les caractéristiques des élevages étudiés. Les élevages enquêtés (une centaine par échantillon) ont été tirés au sort et une analyse documentaire a permis le recensement des intrants antibiotiques et l'inventaire des traitements administrés sur des bandes d'animaux. Ces données recueillies ont permis de définir les molécules et familles antibiotiques et voies d'administration utilisées, les stades physiologiques traités, les motifs principaux d'usages (Chauvin, 2010). La répétition de ces enquêtes de 2003 à 2008 en filières aviaires, en 2005 et 2008 en filière porcine (Chauvin, 2010), en 2009 et 2010 en filière cunicole (Chauvin *et al.*, 2011) a permis de mesurer les évolutions quantitatives (réduction des usages) et qualitatives (diminution de la part des suppléments alimentaires) amorcées par ces filières au cours des dernières années (Chauvin *et al.*, 2012).

Depuis lors, la collecte de données a été renouvelée en élevages de porcs, à la demande et avec le soutien financier d'INAPORC, réalisée par l'IFIP en collaboration avec l'Anses et un groupe de travail professionnel (Hemonic *et al.*, 2013).

3.3 Surveillance de la résistance aux antibiotiques

3.3.1 Définition de la résistance et des indicateurs

Définition de la concentration minimale inhibitrice

La concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique est la plus petite concentration en antibiotique qui ne permet pas de développement visible d'un inoculum d'un isolat bactérien, identifié au niveau de l'espèce bactérienne. Pour chaque isolat, les CMI de plusieurs antibiotiques sont obtenues en testant des gammes de concentrations pré-établies selon une méthode standardisée. Cette CMI est une valeur caractérisant la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique quel que soit l'origine de la bactérie (Homme, animal, environnement).

Définition de la résistance aux antibiotiques

Depuis le précédent rapport de l'Afssa de 2006, qui mentionnait les travaux du comité européen de l'antibiogramme (EU-CAST) (Dalhoff *et al.*, 2009; Kahlmeter *et al.*, 2006), en tant que fédérateur des comités nationaux, les dernières contributions d'EU-CAST ont précisé les définitions en termes de souches sauvages et non sauvages vis-à-vis de la sensibilité aux antibiotiques et la notion de résistance dite clinique aux traitements chez l'homme. Cette notion de résistance clinique dépend de l'espèce, et n'est pas systématiquement transposable de l'Homme à l'animal.

✓ Définition de la valeur seuil épidémiologique (*Cut-off* ou *Ecoff*)

Des études collaboratives, réalisées avec des méthodes standardisées, ont démontré que les valeurs de CMI des souches sauvages (wild-type, WT) d'une espèce bactérienne parfaitement identifiée, ont une distribution statistique de leurs valeurs, reproductibles et comparables quelle que soit l'origine des souches et des laboratoires réalisant l'étude.

Dans une espèce bactérienne, une souche sauvage (WT) est définie par son absence de mécanisme de résistance pour l'antibiotique acquise par mutation ou transfert. La souche est classée sauvage (WT) lorsque sa CMI est inférieure ou égale à la valeur seuil épidémiologique ($CMI \leq z$). Une souche sauvage WT peut ou non être sensible à un traitement antibiotique. Une souche non sauvage (Non wild type, NWT) est définie comme ayant un phénotype modifié par un mécanisme de résistance acquis par mutation ou transfert. Elle est classée non sauvage lorsque sa CMI est supérieure ou égale à la valeur seuil épidémiologique ($CMI \geq z$). Une souche non sauvage NWT peut ou non être sensible à un traitement antibiotique.

Le comité a collecté auprès de différentes sources de données, des milliers de valeurs de CMI pour des couples (antibiotique, espèce bactérienne) afin de déterminer la distribution de ces CMI pour les souches dites sauvages, n'ayant pas de mécanismes de résistance acquis.

Ce travail portant sur des dizaines de milliers de valeurs a conduit à l'élaboration du concept de valeurs seuils épidémiologique (z mg/L) pour la résistance bactérienne (*epidemiological cut-off*) (Figure 5). Ces valeurs seuils définies pour chaque couple (antibiotique, espèce bactérienne) pour la méthode standardisée ne sont pas modifiables.

Ces valeurs seuils pour les couples, espèce bactérienne et antibiotique, sont accessibles sur www.eucast.org (<http://mic.eucast.org/Eucast2>).

✓ **Définition des concentrations et diamètres critiques pour la catégorisation clinique (« Break-points »)**

La seconde étape a été d'harmoniser les définitions pour la résistance clinique entre les différents comités nationaux en charge de ce sujet. L'EU-CAST a repris des définitions très proches de celles utilisées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM : <http://www.sfm-microbiologie.org/>) que nous reprenons ici *in extenso*.

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : sensible (S), résistant (R) et intermédiaire (I).

- Les souches S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), rédigé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ;
- Les souches R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée ;
- Les souches I sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Elles forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

Les valeurs des concentrations et des diamètres critiques définies pour chaque antibiotique sont établies en tenant compte de plusieurs paramètres :

- la distribution des CMI pour des populations de souches définies et appartenant à chacune des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine ;
- les concentrations humorales et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées dans le RCP ;
- la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et des résultats obtenus *in vivo* (essais cliniques) ;
- la variabilité statistique des méthodes utilisées pour mesurer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition.

Par exemple, une souche sensible est considérée comme sensible (S) si sa CMI est inférieure ou égale à la concentration critique basse (c), ce qui équivaut à une zone d'inhibition ayant un diamètre supérieur ou égal au diamètre critique (D). (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères de catégorisation selon les valeurs critiques.

Classe	CMI (mg/L)	Diamètre (ϕ) (mm)
S	$CMI \leq c$	$\phi \geq D$
R	$CMI > C$	$\phi < d$
I	$c < CMI \leq C$	$d \leq \phi < D$

Les souches sont définies cliniquement sensibles (S), résistantes (R) ou intermédiaires (I) selon la valeur de leur concentration minimale inhibitrice (CMI) ou de leur diamètre d'inhibition (ϕ) par rapport aux bornes des concentrations critiques basse (c) et haute (C) et des diamètres critiques haut (D) et bas (d) des zones d'inhibition sur les antibiogrammes.

Toutes ces définitions ont été mises au point en médecine humaine. Dans un souci d'utilisation prudente des antibiotiques par les vétérinaires, une démarche d'amélioration serait de pouvoir estimer au mieux la valeur pronostique d'un antibiogramme vétérinaire dans un contexte de diversité d'espèces animales et de médicaments vétérinaires. A ce stade, le travail de définition des

concentrations critiques (R, I, S) à valeur pronostique, comme en médecine humaine, pose un certain nombre de questions méthodologiques. Sur la base de l'approche décrite par EU-CAST en médecine humaine, l'approche vétérinaire supposerait de passer en revue, dans chaque espèce animale, les principales indications thérapeutiques des antibiotiques selon les voies d'administration et les posologies. Puis, il s'agirait de collecter les données pharmacocinétiques disponibles et d'en réaliser une analyse statistique afin de construire les tables de probabilité d'atteinte des valeurs cibles sur la base d'une approche PK/PD. Ces tables de probabilité seraient ensuite à comparer aux distributions de CMI des principales bactéries pathogènes pour chaque espèce animale. En fonction des indications thérapeutiques et des résultats de ces analyses PK/PD, les posologies seraient à réviser ou les indications thérapeutiques à ajuster pour donner la meilleure information possible aux prescripteurs. Cela permettrait de réaliser des antibiogrammes adaptés à la médecine vétérinaire.

Le Groupe de Travail souligne que la connaissance de la résistance clinique en médecine vétérinaire serait utile aux prescripteurs en ce qu'elle apporterait la plus grande chance de succès thérapeutique en première intention³, évitant la prescription d'un 2^{ème} traitement.

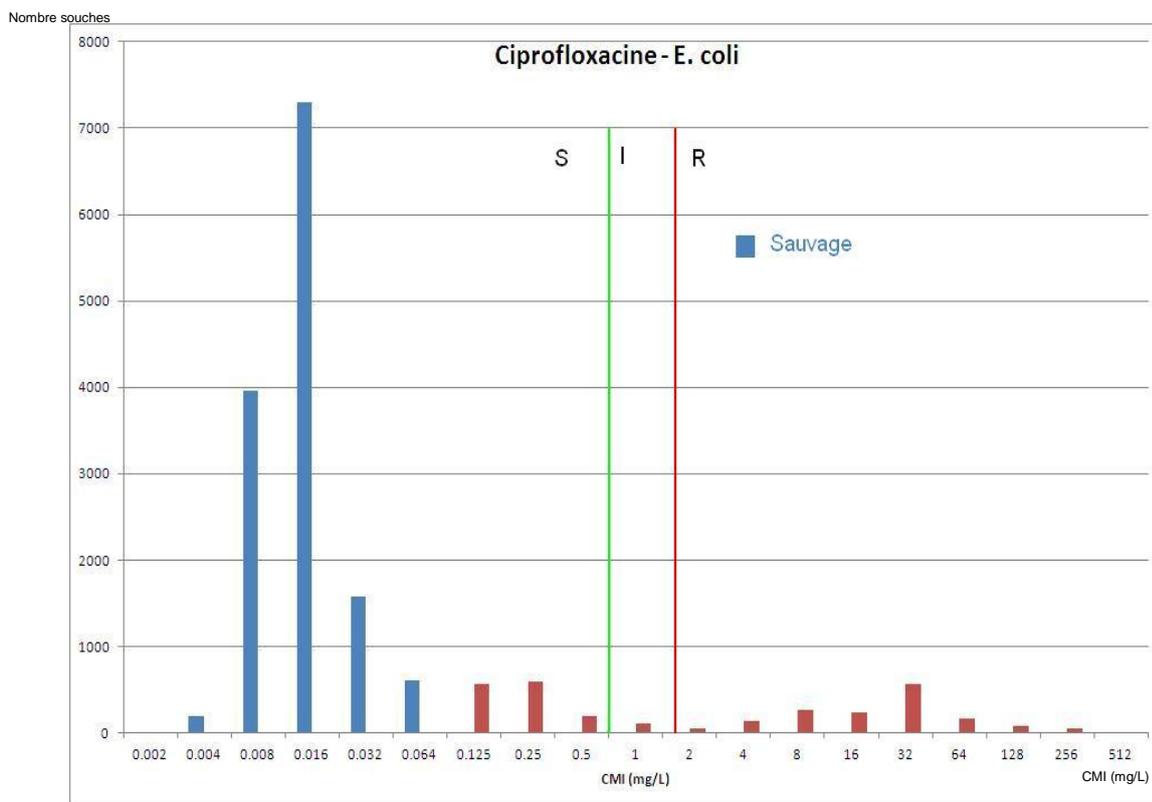


Figure 5: Distribution du nombre de souches testées en fonction des valeurs des concentrations minimales inhibitrices de ciprofloxacine vis-à-vis d'E. coli

(n= 16702, 55 sources de données) – Deux classifications sont superposées sur cette distribution : (1) Classification selon le seuil épidémiologique, $z = 0,064$ mg/L, en sauvages (WT, en bleu) lorsque la CMI $\leq z$, ou non sauvages (NWT, en rouge) lorsque la CMI $> z$, (2) Classification clinique, en souches sensibles (S), intermédiaires (I) ou résistantes (R), en fonction de la Concentration critique basse = 0,5 mg/L (ligne verte) et haute = 1 mg/L (ligne rouge).
Extraction de la base de données EU-CAST

³ Choix de traitement reposant sur des données épidémiologiques et cliniques

3.3.2 Dispositifs pérennes de suivi de l'antibiorésistance

3.3.2.1 Au plan européen

Au niveau européen, une surveillance harmonisée est mise en place pour les bactéries zoonotiques et commensales depuis 2003. Par contre, il n'existe pas de surveillance harmonisée des bactéries pathogènes vétérinaires.

C'est ainsi qu'après deux actions concertées européennes (ARBAO 1 et 2, Antibiotic resistance in bacteria from animal origin), la commission européenne a mis en place un programme de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans un cadre réglementaire de santé publique avec la mise en place d'un réseau européen de laboratoires nationaux de référence coordonnés par le laboratoire de référence de l'UE (DTU Copenhague) et des recommandations techniques et une analyse annuelle des résultats par l'EFSA.

La directive 2003/99/CE⁴ sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques oblige les états membres à la mise en place d'une surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les agents zoonotiques (*Salmonella* et *Campylobacter*) et chez d'autres agents bactériens si cette résistance représente un risque de santé publique. L'article 9 de la directive 2003/99/CE précise que les états membres ont à évaluer et rapporter les évolutions et les sources de la résistance aux antibiotiques. Le système de surveillance doit idéalement permettre la mesure des proportions de résistance et l'évaluation de leur évolution dans le temps ainsi que l'identification de l'émergence de résistance ou de profil de résistance particuliers.

Les analyses sont effectuées dans le cadre d'un réseau de laboratoires nationaux de référence animé par le laboratoire de référence de l'union européenne. Les résultats de cette surveillance sont évalués et reportés sous forme de rapport annuel. La Commission Européenne révisé régulièrement la surveillance de la résistance aux antibiotiques avec le soutien de l'EFSA. Ces rapports sont édités en tenant compte des opinions scientifiques sur la résistance aux antibiotiques, des développements techniques, des évolutions récentes en matière de prévalence de la résistance chez l'animal et chez l'homme. Le laboratoire de référence sur la résistance aux antibiotiques et le centre européen de contrôle et de prévention des maladies sont également consultés.

En 2007 et 2008, la « Task Force » de l'EFSA a édité plusieurs rapports et lignes directrices pour la surveillance harmonisée de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella*, *Campylobacter* et les bactéries commensales *E. coli* et *Enterococcus* spp. isolées des animaux producteurs de denrées alimentaires.

Dans ces recommandations, une valeur cible de 170 souches par espèce bactérienne et par espèce animale est définie comme objectif de surveillance. Ce nombre minimum de 170 a été établi pour des raisons statistiques afin de détecter une émergence rapide ou des évolutions de taux de résistance.

Les isolats de salmonelles doivent être identifiés au niveau du sérovar et il est recommandé de typer par les phages *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium*. Les *Campylobacters* doivent être identifiés au niveau de l'espèce et la surveillance est limitée à *C. jejuni* et *C. coli* qui sont les deux espèces causant le plus d'infections chez l'Homme. L'identification des espèces est également à réaliser pour le genre *Enterococcus* et la surveillance se focalise sur *E. faecium* et *E. faecalis*.

Les CMI sont à déterminer pour une liste d'antibiotiques définis selon des méthodes standardisées.

La classification des souches en sensibles (WT) ou résistantes (non WT) s'effectue sur la base des valeurs seuils épidémiologiques qui sont définies par EU-CAST. Dans le cas où il n'y a pas de valeur seuil définie par EU-CAST, d'autres seuils tels que les valeurs critiques du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ou des valeurs établies par ARBAO-2 ou le laboratoire de référence de l'Union Européenne sont utilisés.

On note donc l'ajout dans ce programme de surveillance de bactéries « indicatrices commensales » de genre *Escherichia* et *Enterococcus*. L'intérêt de ces deux genres est qu'ils sont présents dans la flore de la majorité des animaux et sont faciles à isoler et à analyser. Faisant partie du microbiote intestinal, ces bactéries sont exposées aux antibiotiques, qu'ils soient distribués par voie orale ou ré-

⁴ 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

excrétés dans le tube digestif. Ces bactéries sont également des réservoirs de gènes de résistance susceptibles d'être transmis à l'homme par l'alimentation.

Les modalités de cette surveillance européenne ont ainsi été modifiées par la Commission Européenne qui vient d'établir une nouvelle décision SANCO/11591/2012, pour une surveillance harmonisée de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques et commensales dans le cadre de la directive 2003/99/EC, qui sera en vigueur au 1^{er} janvier 2014.

La nouvelle décision définit les modalités de surveillance de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* (facultatif pour *Campylobacter coli*), *E. coli*, (facultatif pour les entérocoques) chez les animaux producteurs de denrées alimentaires. Elle définit les besoins spécifiques en matière de surveillance harmonisée des bactéries productrices de BLSE (β lactamases à spectre étendu) ou de β -lactamases AmpC ou de carbapénémases chez les animaux producteurs de denrées et certains aliments.

Les espèces bactériennes obligatoires à isoler sont :

- ✓ par méthode directe non sélective : *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* (indicateur commensal) ;
- ✓ par méthode sélective : *E. coli* productrices de BLSE, AmpC ou carbapénémases.

Les espèces bactériennes pouvant être collectées de manière optionnelle, par les états membres sont *Campylobacter coli*, *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* (indicateur commensal).

Le plan sera organisé sur une base bisannuelle avec une surveillance en aviculture les années paires et en productions porcine et bovine les années impaires.

Pour *Salmonella*, les prélèvements seront réalisés en élevage de poulet de chair, de poules pondeuses dans le cadre des plans nationaux de contrôle et à l'abattoir dans le cadre des programmes de surveillance.

Pour les poulets de chair, les dindes, les bovins de moins de 1 an et les porcs, les isolats de *E. coli* indicateur, *Campylobacter* spp. et *Enterococcus* spp seront obtenus à partir des prélèvements effectués à l'abattoir. Les souches d'*E. coli*, productrices de BLSE, AmpC ou carbapénémases seront recherchées au sein des prélèvements obtenus à l'abattoir et sur les viandes au détail.

Dans son plan d'action, la commission souhaite renforcer le système de surveillance en intégrant à la prochaine proposition de nouvelle législation de santé animale une base juridique pour le suivi de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries pathogènes des animaux. (Action n°10 : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2011:0748:FIN:FR:HTML>). A ce jour, aucun dispositif européen n'est structuré ou déployé.

3.3.2.2 Dispositifs nationaux

Les dispositifs nationaux visent à surveiller à la fois la résistance des bactéries responsables des infections (dites « pathogènes ») et celle de bactéries non associées à la maladie (dites « commensales »), dans le but d'apprécier le niveau de résistance des bactéries de la flore microbienne de l'individu. Notons que les notions de pathogénicité et de commensalisme sont principalement liées au contexte de prélèvement (infection/portage), et non à l'espèce bactérienne.

✓ Résapath

Dès 1982, l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales a été surveillée en France par la mise en place du réseau RESABO, dédié aux seuls bovins pendant près de 20 ans. En 2000, le RESABO a intégré les filières porcs et volailles pour devenir le Résapath. Finalement, en 2007, le Résapath s'est étendu à l'ensemble des espèces animales, incluant ainsi les animaux de production (bovins, ovins, caprins, porcs, volailles, lapins), mais aussi les équins, les chiens et les chats et les poissons.

Le Résapath repose sur un réseau volontaire de laboratoires vétérinaires départementaux publics ou privés, qui transmettent toutes les données d'antibiogrammes des bactéries pathogènes animales qu'ils génèrent. Ces antibiogrammes sont effectués à la demande des vétérinaires praticiens, dans le cadre de leur activité de clientèle. Bien que fondé sur le seul volontariat des membres du réseau à travailler ensemble, ce dispositif, par sa longévité et le dynamisme qu'il présente (voir ci-dessous),

peut être considéré comme un outil pérenne de recensement des taux de résistance chez les bactéries pathogènes animales en France. Sa pérennité s'est encore accrue depuis 2011 en raison de sa place centrale au sein de l'une des mesures du Plan Ecoantibio 2017 (mesure 11), pilotée par les coordinateurs du Résapath, et qui vise à renforcer la coordination en réseau des laboratoires vétérinaires français réalisant des antibiogrammes.

Le Résapath est co-animé par les laboratoires de l'Anses de Lyon et de Ploufragan-Plouzané, et piloté par un comité incluant des représentants de la DGAI, de l'Anses, de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV), ainsi que des laboratoires d'analyse publics (ADILVA, Association des directeurs et cadres de laboratoires vétérinaires d'analyses) et privés (AFLABV, Association française des laboratoires d'analyses de biologie vétérinaire).

Le dynamisme de ce réseau s'illustre à la fois par l'augmentation du nombre de laboratoires adhérents transmettant leurs données (28 en 2005, 64 en 2012), et par l'évolution du nombre total d'antibiogrammes transmis par l'ensemble de ces laboratoires (Figure 6).

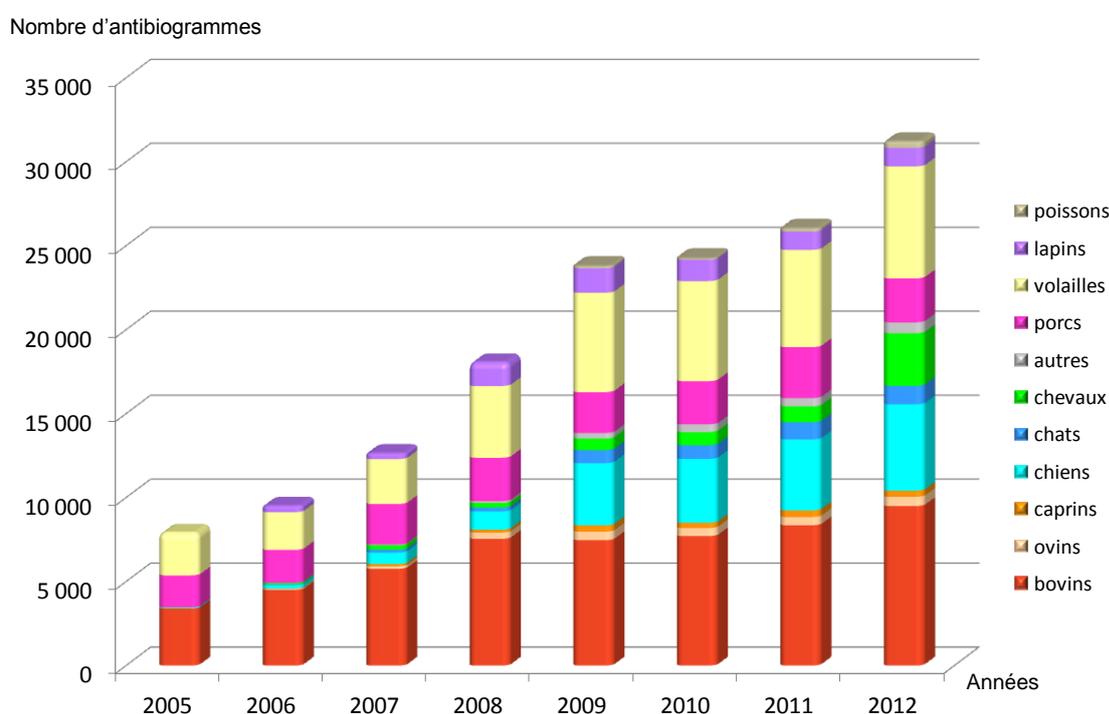


Figure 6 : l'évolution du nombre total d'antibiogrammes transmis par l'ensemble des laboratoires dans le cadre du Résapath

Cette évolution résulte des efforts très importants, fournis ces dernières années par les équipes coordinatrices, pour fédérer les laboratoires autour des mêmes objectifs et leur apporter un appui scientifique et technique en matière de réalisation d'antibiogrammes. Parmi les actions réalisées, on peut citer :

- la tenue annuelle d'une journée de formation, de restitution et d'échange à destination de tous les membres ;
- la création d'un site internet Résapath (www.anses.resapath.fr) ;
- l'organisation de stages personnalisés de formation au laboratoire de Lyon ;
- la réalisation de visites-conseils au sein des laboratoires du réseau ;
- une aide en ligne par le biais de réponses aux questions posées par e-mail. Ces questions sont ensuite regroupées sous forme de Foire Aux Questions, elles-mêmes rassemblées sur le site internet Résapath ;
- l'organisation annuelle d'un Essai Inter-Laboratoires (EIL), qui permet d'évaluer et d'accroître régulièrement le niveau de performance des laboratoires à décrire correctement les

phénotypes de résistance des souches bactériennes qu'ils isolent à partir des prélèvements animaux.

Ce soutien méthodologique fourni aux laboratoires (dont les EILs) contribue aussi à fiabiliser la qualité des données collectées. La co-gouvernance du Résapath par des équipes d'épidémiologistes et de microbiologistes est un élément fort assurant une juste mise en perspective de la portée des conclusions issues du réseau.

Les données collectées regroupent des commémoratifs concernant le prélèvement et le contexte dans lequel il a été réalisé (laboratoire ayant effectué l'analyse, filière de provenance, catégorie d'âge de l'animal, contexte pathologique, type de prélèvement, département du prélèvement, *etc.*) ainsi que les antibiotiques testés et les diamètres des zones d'inhibition mesurés. La technique d'antibiogramme préconisée par le Résapath est celle référencée dans la norme AFNOR NF U47-107 (antibiogramme par diffusion en milieu gélosé). Les laboratoires sont appelés à suivre également les recommandations et les diamètres critiques édités annuellement par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM et CA-SFM vétérinaire).

Le Résapath produit depuis 2009 un rapport annuel compilant l'ensemble des données du réseau, ainsi que des éléments d'analyse sur certains sujets à fort enjeu (BLSE, SARM, *etc.*). Il est accessible librement sur le site internet du Resapath, qui constitue de ce fait également une interface entre l'Anses et le grand public sur le sujet de l'antibiorésistance.

Sur la base des données d'antibiogrammes, le Résapath collecte aussi certaines souches dont le phénotype de résistance présente un intérêt à être caractérisé sur un plan moléculaire. Ces souches font ainsi l'objet d'études approfondies sur les mécanismes de résistance impliqués, études qui sont publiées dans des revues internationales et professionnelles, et qui permettent de documenter plus finement les évolutions et les émergences observées sur le terrain. D'autres souches sont également collectées à des fins méthodologiques, par exemple pour contribuer à l'évolution du référentiel vétérinaire (adaptation des recommandations à la prescription vétérinaire, constitution d'étalons de référence, *etc.*).

Le Résapath constitue actuellement le seul dispositif de collecte multicentrique et de valorisation épidémiologique de données de résistance des bactéries aux antibiotiques, prélevées sur des animaux malades sur l'ensemble du territoire français. A ce titre, il est membre de l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques), qui fédère 16 réseaux de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'homme et les animaux. Une partie des données du Résapath est ainsi confrontée aux données humaines issues des réseaux de cet observatoire, et est accessible au sein de son rapport annuel.

Au final, le Résapath est un réseau de surveillance passif ou «évènementiel», qui fonctionne désormais depuis trente ans de manière active et continue. Les données qu'il collecte portent uniquement sur des prélèvements envoyés à un laboratoire sur décision des vétérinaires praticiens, souvent suite à un échec thérapeutique ou face à des cas sévères. Les données récoltées par le réseau auront donc tendance à surestimer l'antibiorésistance des bactéries pathogènes. Néanmoins, à biais constant, la pertinence du Résapath réside dans sa capacité à détecter les bactéries les plus résistantes et à mesurer l'évolution du phénomène au cours du temps. L'information fournie permet ainsi d'identifier les faits marquants de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes en France, non seulement en terme de tendances mais aussi d'émergences. A titre d'exemple, les premières souches d'*Escherichia coli* animales productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) identifiées en France ont été détectées grâce au Résapath (Meunier *et al.*, 2006) et la diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations est suivie annuellement dans les différentes filières depuis cette date. Enfin, la force du Résapath réside aussi dans la dynamique de collaboration qui s'est désormais instaurée entre tous les partenaires (laboratoires d'analyses et Anses).

✓ Réseau *Salmonella*

Le réseau *Salmonella* est un réseau national d'épidémiologie ciblée, permettant un suivi des salmonelles d'origine non humaine sur l'ensemble de la chaîne alimentaire. Complémentaire de la surveillance des salmonelles d'origine humaine, il participe au dispositif de sécurité sanitaire des aliments.

Officiellement créé en 1997, ce réseau regroupe aujourd'hui près de 150 laboratoires vétérinaires, privés et publics, couvrant 94 départements français. Il est animé par le Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et sur les procédés agroalimentaires de l'Anses. Celui-ci

collecte des souches de *Salmonella* d'origine non humaine adressées par les différents laboratoires partenaires pour une demande de typage (sérotypage et/ou typage moléculaire), ainsi que des informations sur les souches de *Salmonella* déjà sérotypées par les laboratoires partenaires.

Les informations collectées par le réseau portent sur les souches isolées dans 3 secteurs de la chaîne agro-alimentaire :

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

L'un de ses principaux objectifs est de collecter et caractériser, au niveau national, les sérotypes de *Salmonella* d'origine non humaine isolés de la chaîne alimentaire afin d'en dégager des évolutions spatio-temporelles.

Il est, en particulier, une source d'information vis-à-vis des sérotypes rares ou non couverts par la réglementation. Par ailleurs, une partie des souches collectées par le réseau est analysée par le Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et sur les procédés agroalimentaires, pour caractériser leur sensibilité aux antibiotiques. Les mécanismes de résistance sont étudiés et une activité de vigilance est exercée vis-à-vis de phénotypes de résistance ayant un intérêt au regard de la santé publique.

✓ **Plan de surveillance de la résistance des bactéries commensales et zoonotiques**

Ce dispositif, rassemblé sous le vocable de « plan de surveillance », recouvre un ensemble d'analyses coordonnées par la Direction Générale de l'Alimentation, qui visent à documenter les niveaux de résistance aux antibiotiques chez des animaux sains (portage). Certaines d'entre elles sont mises en œuvre en droite ligne d'obligations réglementaires européennes (volaille et porcs, voir ci-dessous), d'autres le sont en complément des précédentes à l'initiative des états membres (chez les bovins par exemple, dont la surveillance n'est actuellement pas requise par l'UE). Pour les espèces animales à surveillance obligatoire, la recherche réglementaire de l'antibiorésistance porte sur quatre genres bactériens, dont deux identifiés comme zoonotiques et à transmission humaine par voie alimentaire (*Salmonella*, *Campylobacter*) et deux identifiés comme indicatrices du niveau global de résistance de la flore intestinale animale (*E. coli*, *Enterococcus* spp).

Concernant l'analyse de l'antibiorésistance portant sur des animaux sains, la collecte des prélèvements est réalisée à l'abattoir, et non en ferme. Chaque année, une note de service de la DGAI précise les conditions de réalisation des prélèvements en abattoir de poulets de chair ou de porcs par les services déconcentrés. Pour les espèces animales à surveillance non obligatoire (bovins par exemple), cette note de service est spécifiquement éditée au cours de l'année où une décision de surveillance aura été prise (2012, par exemple).

Ainsi, de 1999-2000 à 2013, environ 200 échantillons de *caeca* de poulets et autant de matières fécales de porcs ont été prélevés annuellement de manière aléatoire selon un plan d'échantillonnage représentatif des filières de production françaises. La prise d'échantillons est répartie sur huit mois et ils proviennent de huit départements pour la filière avicole et de dix départements pour la filière porcine représentant une part substantielle de la production nationale. Les espèces bactériennes isolées de ces échantillons sont *Campylobacter* spp., *E. coli* et *Enterococcus* spp.

Les souches de *Campylobacter* sont isolées par les laboratoires vétérinaires départementaux et transmises ensuite à l'Anses Ploufragan qui détermine l'espèce (*C. jejuni* ou *C. coli*) et la sensibilité des souches. Les CMI des souches sont déterminées par dilution en milieu liquide selon le référentiel M31-A3 du CLSI et les interprétations sont effectuées en utilisant les valeurs seuils épidémiologiques définies par l'EU-CAST (EFSA, 2011).

Les souches de *E. coli* et d'entérocoques sont isolées par les laboratoires vétérinaires départementaux et transmises ensuite à l'Anses Fougères qui détermine l'espèce des entérocoques (*E. faecium* ou *E. faecalis*) et la sensibilité des souches. Les CMI des souches sont déterminées par micro dilution en milieu liquide selon une méthode interne accréditée basée sur les normes CLSI et les interprétations sont effectuées en utilisant les seuils critiques épidémiologiques (EFSA, 2011).

La filière bovine a également fait l'objet d'une surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* et *Enterococcus* à partir de la flore fécale saine de jeunes bovins de boucherie, de vaches allaitantes de réforme et de veaux. Cette surveillance a été conduite dans neuf départements pendant cinq ans (2002-2006), et a porté sur l'analyse de 2 255 échantillons bovins, répartis de façon égale entre les trois filières de production (Châtre *et al.*, 2010). Les souches ont été isolées dans un seul laboratoire (Anses Lyon), puis l'espèce identifiée (*C. jejuni* / *C. coli*, *E. coli*, *E. faecium*).

3.3.3 Enquêtes d'investigation : Etudes de prévalence

En parallèle des dispositifs exposés précédemment (Résapath, plans de surveillance pérennes), des études ponctuelles de prévalence de l'antibiorésistance ont été réalisées en ferme ou à l'abattoir, à l'initiative d'acteurs variés et tant chez l'animal sain (portage) que chez l'animal malade.

La mesure de prévalence de certains couples (espèce bactérienne, phénotype de résistance) suppose alors des approches par enquête épidémiologique menée dans un cadre national ou européen.

Ces démarches d'enquêtes ont concerné ces dernières années la mesure de la prévalence :

- du SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) chez le porc (initiative européenne) et les bovins (Haenni *et al.*, 2011) ;
- des souches de *E. coli* résistantes aux céphalosporines de dernière génération chez la volaille (Chauvin *et al.*, 2012; Girlich *et al.*, 2007), le porc et les bovins (Madec *et al.*, 2008; Meunier *et al.*, 2006; Weill *et al.*, 2004) ;
- de la résistance des bactéries responsables de mammites chez les bovins (Botrel *et al.*, 2010).

3.4 Résultats des outils de suivi

3.4.1 Les résultats des dispositifs de suivis des ventes des antibiotiques

Toutes espèces animales confondues, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en 2012 revient à un niveau voisin de celui de 1999 (Figure 7), année de lancement du plan de surveillance (+1,1%) (Anses, 2013c). Depuis 2007, on observe une baisse continue. Ainsi, on observe en particulier une diminution globale de l'exposition de 10,9% sur les 5 dernières années. L'exposition globale en 2012 a diminué de 6,1% par rapport à l'année 2011.

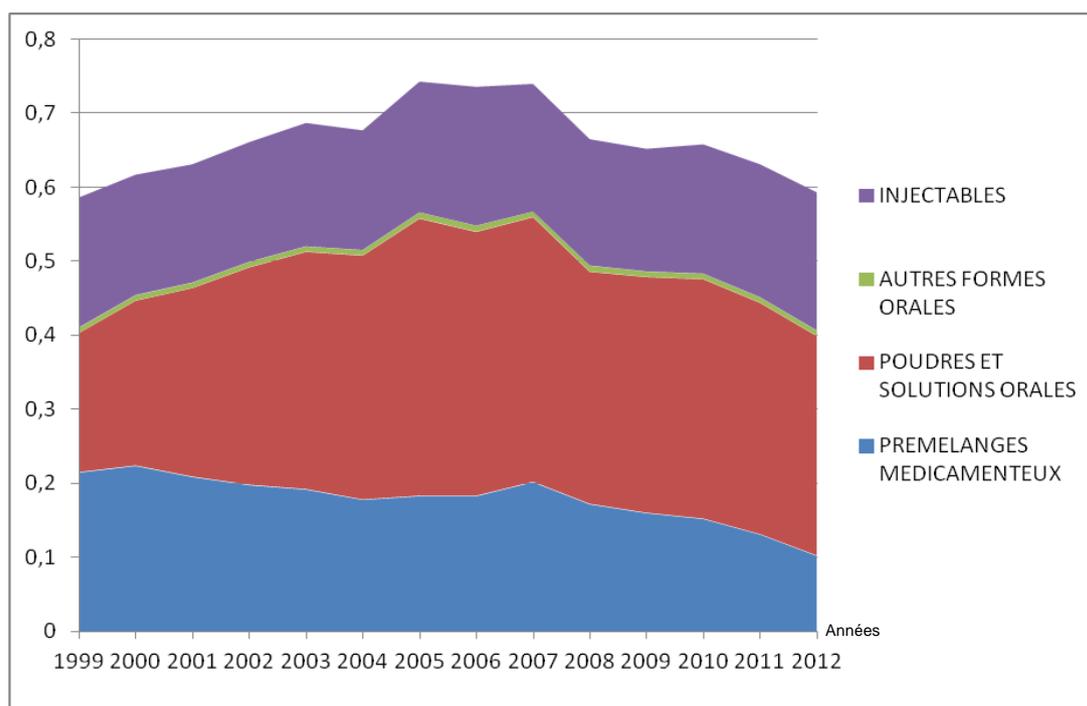


Figure 7 : Evolution de l'exposition en fonction des voies d'administration (ALEA)

Sur les 5 dernières années, l'exposition par voie orale a diminué de 21,7% alors que pour la voie injectable une augmentation de 8,6% est observée (non visible sur la figure). Cette diminution de l'exposition par voie orale est principalement liée à une diminution de l'utilisation de prémélanges médicamenteux (- 68,6% sur 5 ans) qui semble s'accélérer en 2012 (-28,6% par rapport à l'année 2011). Ces variations traduisent vraisemblablement une diminution des antibiotiques utilisés en prévention.

Cette évolution globale (toutes espèces confondues) doit être nuancée selon les espèces de destination et les familles de molécules.

Certaines filières animales ont initié des actions pour réduire l'utilisation des antibiotiques. C'est le cas en particulier de la filière cynicole qui a mis en place en décembre 2011 une charte interprofessionnelle.

Ainsi, en élevage cynicole, après une augmentation de l'exposition estimée aux antibiotiques entre 1999 et 2004, celle-ci a diminué de 29,9% sur les 5 dernières années et de 19,9% entre 2011 et 2012. L'exposition globale est inférieure en 2012 de 11,2% par rapport à celle mesurée en 1999 (à noter qu'il y a eu une augmentation de l'exposition entre 1999 et 2004 puis une baisse depuis).

Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et Fluoroquinolones

✓ Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération

Sur les 14 années de suivi (Figure 8), le niveau d'exposition des animaux aux Céphalosporines a été multiplié par 2,5. Sur les 5 dernières années, l'exposition aux Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations a augmenté de 24,9%. Depuis trois ans, on observe une relative stabilité de l'exposition des animaux à cette famille (+1,8% en 2012 par rapport à 2010).

Entre 2011 et 2012, toutes espèces confondues, l'exposition aux Céphalosporines de dernières générations est en légère augmentation (+1,5%, non visible sur la figure). Elle a augmenté chez les bovins (+3,5%), elle a diminué chez les chiens et les chats (-32,1%) et chez les porcs (-3,0%).

On observe une diminution importante de l'utilisation de ces antibiotiques critiques dans certaines filières animales ayant mis en place des actions spécifiques. Ainsi, suite à l'initiative de la filière porcine de restriction volontaire de l'utilisation des céphalosporines de dernières générations, l'exposition des porcs à cette famille a diminué de 62,1% entre 2010 et 2012, avec une chute brutale en 2011 et une diminution plus faible entre 2011 et 2012 (Anses, 2013c).

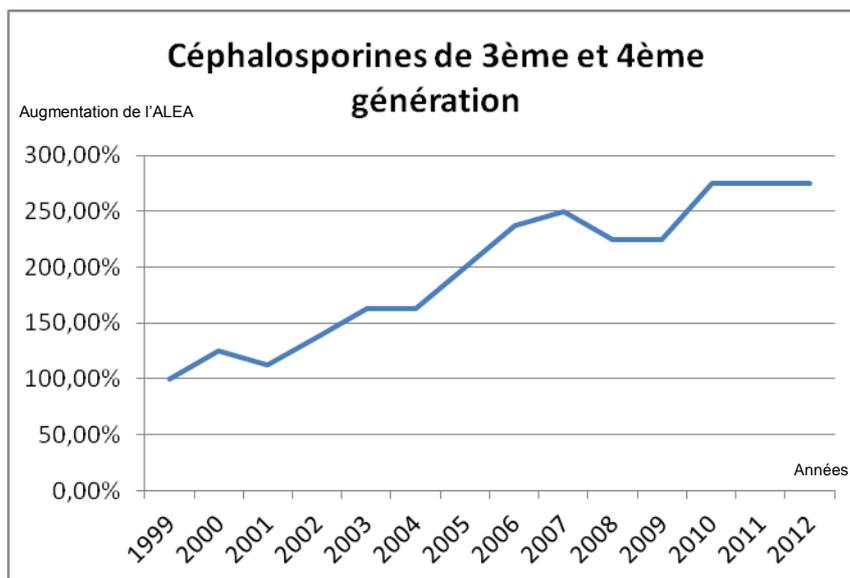


Figure 8 : Evolution de l'exposition des animaux aux Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations

✓ Fluoroquinolones

Sur les 14 années de suivi (Figure 9), le niveau d'exposition des animaux aux Fluoroquinolones a été multiplié par 2. Sur les 5 dernières années, l'exposition aux Fluoroquinolones est restée quasiment stable (augmentation de 1,0 % sur les 5 dernières années, non visible sur la figure).

Toutes espèces confondues, entre 2011 et 2012, l'exposition aux Fluoroquinolones est en légère baisse (-0,9%). Elle a augmenté chez les porcins (+11,3%), elle a diminué chez les bovins (-3,3%), chez les chiens et les chats (-7,1%) et chez les volailles (-8,8%).

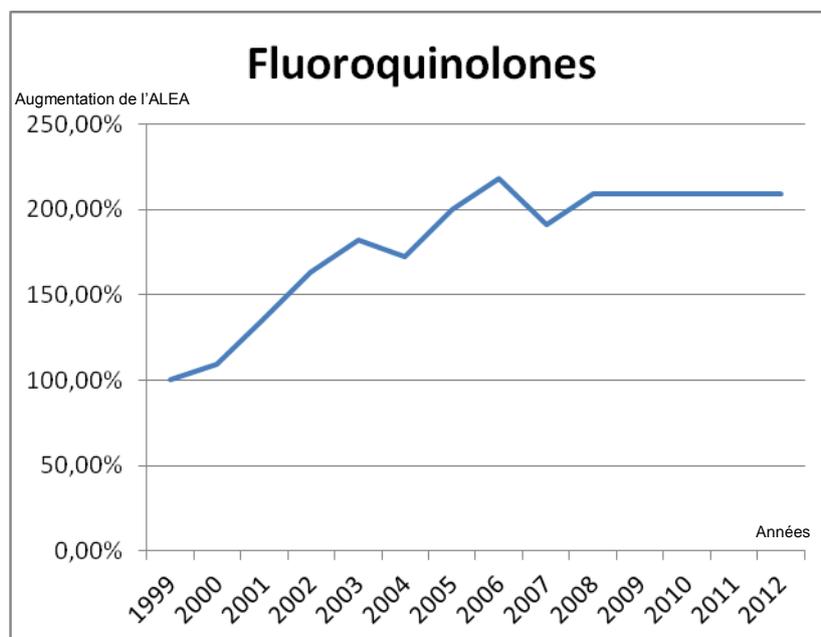


Figure 9 : Evolution de l'exposition des animaux aux Fluoroquinolones (augmentation de l'ALEA)

Des données plus détaillées pour chaque espèce sont présentées au chapitre 3.

De plus, les enquêtes d'investigations menées dans les différentes filières animales donnent un éclairage sur certaines pratiques et leur évolution dans le temps lorsque ces études sont répétées. Elles peuvent être croisées avec celles de la surveillance nationale. Ces enquêtes ont par ailleurs été exploitées dans le recensement des pratiques du présent rapport.

3.4.2 Faits marquants sur l'évolution et l'état des lieux de l'antibiorésistance

3.4.2.1 Exemples de faits marquants d'évolutions des résistances chez l'animal

L'évolution de la résistance aux antibiotiques est fonction de nombreux facteurs dépendant des bactéries, de l'hôte et de son environnement et des pratiques d'usage. La résistance aux antibiotiques est codée par des gènes de résistance présents dans le patrimoine génétique des bactéries. Sa dissémination est fonction des gènes associés, des clones bactériens, de l'espèce bactérienne et des relations entre espèces bactériennes au sein de chaque écosystème. L'évolution de la résistance dépend donc de nombreux événements dont certains sont associés à l'usage des antimicrobiens (antibiotiques, biocides).

✓ **Réduction de la résistance chez *Enterococcus faecium* isolées du poulet ou du porc aux classes d'antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance**

Enterococcus faecium et *Enterococcus faecalis* font partie du microbiote intestinal des animaux et de l'homme. Ces espèces bactériennes sont considérées comme des commensaux mais certaines souches peuvent être responsables d'infections chez l'homme (infections urinaires, septicémie, endocardite). Ces espèces bactériennes sont naturellement résistantes à différents antibiotiques incluant une résistance de bas niveau aux bêtalactamines, aux céphalosporines et à la clindamycine et une résistance aux aminoglycosides. Ils peuvent acquérir des résistances aux autres familles d'antibiotiques incluant les fluoroquinolones, les macrolides, les tétracyclines, le linézolide, la daptomycine, les streptogramines et les glycopeptides. Le traitement des infections à entérocoques chez l'homme est le plus souvent réalisé avec une association d'un aminoglycoside (ex : gentamicine) avec une bêtalactamine (pénicilline, ampicilline) ou un glycopeptide (vancomycine ou teicoplanine). Toutefois, en raison du développement de la résistance à ces molécules, d'autres antibiotiques peuvent être utilisés tels que le linézolide, la daptomycine ou la quinupristine/dalfopristine.

Les entérocoques ont été choisis dans les programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques comme étant des espèces bactériennes représentatives des bactéries Gram+ du microbiote.

L'étude du taux de résistance aux antibiotiques chez *Enterococcus faecium* et *E. faecalis*, à partir de souches isolées des animaux en élevage ou à l'abattoir, a été mise en place pour analyser l'effet des antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance et l'influence des interventions sur ce niveau de résistance. L'avoparcine, de la famille des glycopeptides a été autorisée en 1975 comme additif à l'alimentation animale dans de nombreux pays pour le poulet de chair, la dinde, le porc, les bovins, ovins et caprins. En 1993, des souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine ont été détectées chez les animaux (Bates *et al.*, 1993). Les études chez le porc et le poulet ont montré la relation entre la présence des souches résistantes à la vancomycine et l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance dans les élevages. Ces souches résistantes à la vancomycine ont été détectées chez les animaux de compagnie et les animaux d'élevage, dans les effluents, dans le microbiote intestinal des éleveurs, chez les personnes non hospitalisées dans de nombreux pays à travers le monde (Hammerum *et al.*, 2010). La résistance à la vancomycine est codée par le gène *vanA* porté sur des éléments génétiques mobiles comme des transposons. A la suite de ces découvertes, l'utilisation de l'avoparcine a été bannie au Danemark et en Norvège en 1995, en Allemagne en 1996 et dans le reste de l'Union Européenne en 1997 sur la base du principe de précaution.

Il faut noter que la présence de souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine, a aussi été observée chez le porc aux Etats-Unis alors que l'avoparcine n'y a jamais été utilisée.

A la suite de l'arrêt de l'utilisation de l'avoparcine, la décroissance du pourcentage de résistance à la vancomycine a été observée dans de nombreux pays. Au Danemark où l'utilisation a été stoppée en

1995, le taux de résistance s'est d'abord maintenu autour de 20% jusqu'en 1997 puis a diminué régulièrement jusqu'à un taux de quelques pourcents en 2002 et au-delà. En France, le dispositif de surveillance a débuté en 1999 pour le poulet et 2000 pour le porc et indique les mêmes tendances (Figure 10). Cette réduction retardée est expliquée par le fait qu'il a fallu attendre l'arrêt de l'utilisation de la tylosine qui co-sélectionnait le gène *erm(B)* situé sur le même plasmide que le gène *vanA* (Aarestrup *et al.*, 2000). La persistance à faible niveau pourrait, quant à elle, être due au lien entre le transposon *Tn1546* portant le gène *vanA* et le gène de la résistance au cuivre *tcrB* (Hasman et Aarestrup, 2005).

La virginiamycine a également été utilisée comme facteur de croissance dans de nombreux pays dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis. Dans l'UE, elle a été utilisée chez la dinde, le poulet et la poule pondeuse, le porc et les bovins et son utilisation a été arrêtée en 1998. Le taux de résistance aux streptogramines chez le poulet en 1999 était de près de 50% et a été divisé par 2 au cours des deux années suivantes pour ensuite fluctuer en dessous de 10% les années suivantes (Figure 10). Chez le porc, la résistance aux streptogramines était de l'ordre de 20% en 2000, a augmenté puis a commencé à diminuer à partir de 2005 (Figure 11).

L'avilamycine a été également autorisée comme facteur de croissance en porcs et volailles. L'arrêt de son utilisation a été plus tardif (2004) dans de nombreux pays de l'Union Européenne et a été suivi d'une réduction du taux de résistance. L'utilisation de cet additif chez le poulet de chair en France était associée à l'observation d'un niveau de résistance élevé chez les souches d'*Enterococcus faecium* isolées de caeca à l'abattoir (Chauvin *et al.*, 2005). Bien qu'autorisé, cet additif n'était pas utilisé chez le porc et le taux de résistance observé était inférieur à 5% pouvant résulter soit d'une dissémination de ces souches résistantes entre écosystèmes via l'environnement, de la présence d'une sous population résistante au sein du microbiote intestinal, d'une exposition accidentelle d'élevage de porcs par contamination croisée de l'aliment ou d'une combinaison de plusieurs de ces facteurs (Figure 11).

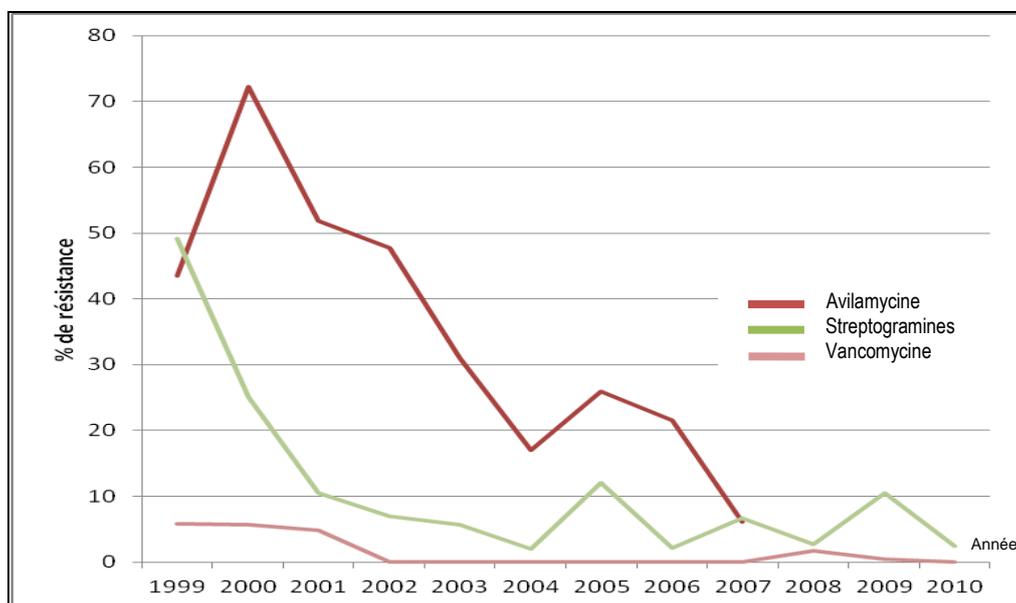


Figure 10 : Evolution de la résistance aux antibiotiques –facteurs de croissance -chez *Enterococcus faecium* isolé du poulet en France

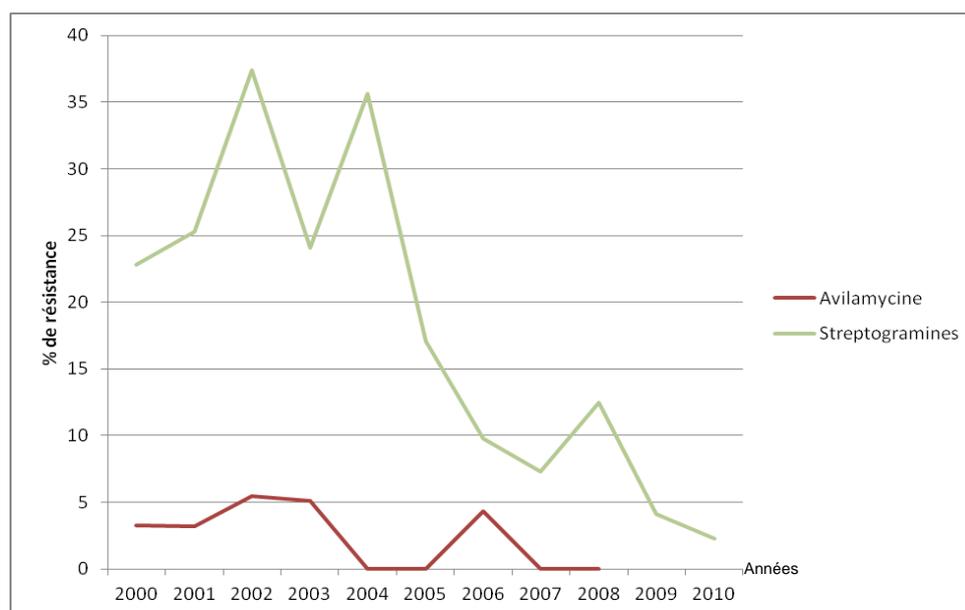


Figure 11 : Evolution de la résistance aux antibiotiques – facteurs de croissance chez *Enterococcus faecium* isolé du porc

✓ **Augmentation de la résistance aux bêta-lactamines chez *E. coli* : une diversité de phénomènes**

Les bêta-lactamines sont une famille d'antibiotiques comprenant plusieurs classes de molécules (pénicilline, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames) dont les propriétés antibactériennes sont différentes en termes de spectre d'activité (espèces bactériennes naturellement sensibles) et de niveau de sensibilité.

Le mécanisme de résistance le plus courant chez les bactéries Gram-négatives est la dégradation de la bêta-lactamine par des enzymes (β -lactamases) hydrolysant le cycle β -lactame. Plus de 400 β -lactamases sont décrites et de nouvelles sont mises en évidence régulièrement. On peut en avoir une description détaillée sur le site <http://www.lahey.org/studies/> et dans des revues scientifiques (Pfeifer *et al.*, 2010; Smet *et al.*, 2010b). L'augmentation de la prévalence de ces mécanismes de résistance dans les infections humaines est un sujet de santé publique préoccupant car les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés chez l'homme et la majorité des souches résistantes aux bêta-lactamines sont résistantes à d'autres antibiotiques (multi-résistance) (Savard et Perl, 2012).

Les bêta-lactamines sont utilisées comme médicaments vétérinaires et l'utilisation des céphalosporines s'est accrue régulièrement depuis leur mise sur le marché (Rapport ANMV). La détermination de la sensibilité aux céphalosporines des souches de *E. coli* et de *Salmonella* fait partie des dispositifs de surveillance de la résistance en production animale. Depuis 2002, le nombre de publications rapportant la présence et le développement rapide de la résistance aux céphalosporines s'est accru sur tous les continents. La production par les entérobactéries d'enzymes appelées bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) est le mécanisme le plus inquiétant, expliquant l'augmentation de leur résistance vis-à-vis des céphalosporines de troisième et quatrième générations (les céphalosporines de dernières générations utilisées en médecine vétérinaire sont le ceftiofur, la cefquinome et la céfovécine).

En France, dans le cadre des dispositifs de surveillance, la détection et l'augmentation de la résistance aux céphalosporines de dernières générations ont été observées à partir de 2005 chez les souches de *E. coli* pathogènes surveillées dans le cadre du réseau Resapath (Meunier *et al.*, 2006) et pour les souches de *E. coli* isolées sur milieu sélectif à partir de caeca de poulet, prélevés dans le cadre du programme de surveillance à l'abattoir (Girlich *et al.*, 2007). Des souches de salmonelles productrices de BLSE ont été également observées, ces dernières années (Cloeckaert *et al.*, 2010). Les enquêtes relatives à la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3-C4G) de la flore commensale des animaux de rente utilisant des milieux sélectifs (supplémentés en C3-C4G) ont permis de montrer que, pour les mêmes années, la prévalence du portage de *E. coli*

résistants aux C3-C4G était beaucoup plus élevée que ne le laissent supposer à la fois les plans de surveillance à l'abattoir analysant des souches isolées de milieux non supplémentés, et les données issues du réseau de surveillance des bactéries pathogènes (Resapath). A titre d'exemple, les pourcentages de souches de *E. coli* pathogènes pour les poulets, le porc ou les bovins, non sensibles aux C3-C4G étaient en 2005-2006 inférieurs à 2% d'après Résapath ; les taux de *E. coli* de la flore commensale des poulets et des porcs résistants aux C3-C4G étaient respectivement de 1,4% et 0,8% d'après les plans de surveillance à l'abattoir, alors que des taux d'environ 30% et 14,5% de poulets et de porcs respectivement porteurs de *E. coli* résistants aux C3-C4G étaient détectés par les enquêtes utilisant des milieux sélectifs. Il faut cependant souligner que ces bactéries résistantes isolées sur milieux supplémentés ne constituaient qu'une population sous-dominante de la flore digestive (1 bactérie résistante pour 200 à 30 000 bactéries sensibles).

Plus récemment, une enquête a été conduite en 2011 dans la filière de production d'œufs de consommation (300 élevages de poulettes ou de poules pondeuses dans 67 départements). Parmi les 293 souches d'*E. coli* viables isolés sur milieux non supplémentés, 22 (7,5%) étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, et la majorité des souches résistantes était productrice de BLSE. Les résultats de cette dernière enquête semblent en accord avec les pourcentages élevés d'*E. coli* pathogènes non sensibles relevés en 2009-2010 par le réseau Resapath chez le poulet ou la poule (Anses, 2011).

Les bêta-lactamases de type *AmpC* forment aussi un large groupe d'enzymes généralement chromosomiques, mais la fréquence de gènes *AmpC* mobilisés sur des plasmides s'est également accrue au cours du temps chez *E. coli* ou *Salmonella*. Ainsi, des souches de *Salmonella* produisant un variant CMY (cefamycinase) ont été identifiées dans différents sérovars (Arlet *et al.*, 2006). Des plasmides codant pour CMY ont été également observés chez des souches de *E. coli* dans différentes espèces animales (Briñas *et al.*, 2003; Donaldson *et al.*, 2006).

La diversité des gènes codant des BLSE est plus importante que pour les gènes codant pour *AmpC*. La prévalence des gènes BLSE chez les entérobactéries commensales est très variable selon les contextes épidémiologiques (pays, espèces animales) (Smet *et al.*, 2008). Certains mécanismes ne semblent détectés que dans certains pays tandis que d'autres sont plus largement disséminés. Ces gènes de résistance sont trouvés au sein d'éléments génétiques très mobiles tels que de grands plasmides transmissibles, des transposons et des intégrons favorisant leur mobilisation et transmission horizontale (Smet *et al.*, 2008; Smet *et al.*, 2010a; Stokes et Gillings, 2011).

Le phénomène d'émergence a été très rapide en production avicole avec la dissémination de souches BLSE au sein du microbiote intestinal des animaux. Les Pays-Bas (Dierikx *et al.*, 2010) ont étudié plus particulièrement ce phénomène afin d'évaluer le risque pour la santé publique associé à la présence de BLSE sur des souches contaminant les denrées alimentaires. Ils ont observé que le phénomène de dissémination résultait de plusieurs niveaux d'interaction entre le gène de résistance, le support génétique mobile et la dissémination clonale des souches, rendant l'analyse de données en termes d'évaluation épidémiologique plus compliquée et nécessitant un recours à des outils de typage moléculaire (Leverstein-van Hall *et al.*, 2011). Au Royaume-Uni, l'analyse de souches de *E. coli* productrices de BLSE (CTX-M-14) isolées de bovins, de dinde et chez l'homme montre qu'un tiers d'entre elles hébergent des plasmides de même type portant le gène de résistance. Des études épidémiologiques menées au niveau de l'élevage laitier ont été réalisées pour mieux comprendre les facteurs de risque.

Egalement au Royaume Uni, la circulation d'une BLSE (CTX-M 15) a été décrite dans un élevage laitier comprenant différents groupes d'animaux (vaches et veaux) et dans son environnement. La proportion des échantillons contenant des *E. coli* producteurs de CTX-M 15 était supérieure chez les vaches laitières. En 2008, 95,6% des veaux étaient positifs à l'âge de deux jours. En 2009, une étude plus détaillée montrait que les vaches et les primipares avaient 8 fois plus de chances d'être positives pour CTX-M15 dans les 10 jours qui suivaient le vêlage que dans les 9 jours le précédant. Les *E. coli* producteurs de CTX-M15 étaient aussi isolés dans l'environnement immédiat de la case de vêlage et dans l'abreuvoir. Un cycle était apparent avec une prévalence plus importante après le vêlage et pour les animaux forts producteurs suivie d'une réduction de la prévalence pendant la période du tarissement.

Ces données indiquent que plusieurs facteurs (conduite d'élevage, antibiothérapie, hygiène) ont un rôle sur l'épidémiologie de CTX-M15 dans les élevages laitiers (Watson *et al.*, 2012).

En conclusion, si les dispositifs de surveillance mis en place ont permis de montrer l'existence de cette résistance, ils ont également suscité des enquêtes plus poussées qui ont démontré que cette

résistance est aujourd'hui élevée. Ces études récentes nous apprennent également que la résistance aux bêta-lactamines chez *E. coli* est liée à de nombreux gènes et qu'elle peut rapidement diffuser, engendrant une grande diversité de phénomènes selon les espèces animales hôtes. Ainsi, la connaissance de ces phénomènes est aujourd'hui en évolution permanente.

✓ **Résistance au florfénicol chez *E. coli* : une émergence très étudiée**

Le florfénicol est un analogue fluoré du chloramphénicol et du thiamphénicol, autorisé uniquement en médecine vétérinaire pour le traitement par voie injectable, des infections respiratoires chez les porcs et chez les bovins. Les bactéries pathogènes visées par ces traitements sont *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica*. Le gène de résistance au florfénicol *floR* a été caractérisé sur différents éléments génétiques mobiles, sur l'îlot génomique de plusieurs sérotypes de *Salmonella* (SG11) et chez *Proteus mirabilis* et sur des plasmides conjugatifs et non conjugatifs de salmonelles et de *E. coli* ainsi que sur le chromosome d'*E. coli* (Boyd *et al.*, 2008; Mulvey *et al.*, 2006). Ce gène a également été observé sur un transposon porté par un plasmide chez *E. coli*. La séquence d'insertion pourrait contribuer à la diffusion de ce gène sur différents plasmides et sur le chromosome (Doublet *et al.*, 2005).

Dans le cadre de Résapath, en 2010, 100% des souches de *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* isolées chez les bovins étaient sensibles à cet antibiotique comme les souches de *Pasteurella multocida* et d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* isolées de pathologie respiratoire chez le porc. En 2010, les taux de souches de *E. coli* sensibles au florfénicol étaient de 78% pour les isolats de pathologie digestive chez le veau ou le porc et de 96% pour les isolats de mammites bovines. Enfin, un développement de la co-résistance est observé chez les souches de *E. coli* isolées chez les bovins pour les souches classées R ou I pour le ceftiofur qui présentent également une résistance à l'association sulfamides/triméthoprime (84%), au florfénicol (47%), à la gentamicine (54%) ou aux fluoroquinolones (54%).

On constate donc l'émergence et la diffusion d'une résistance à un antibiotique (le florfénicol) chez une bactérie (*E. coli*) qui n'est pas la cible du traitement. Parfois, cette résistance est liée génétiquement à celle au ceftiofur (Meunier *et al.*, 2010). Dans le même temps, la cible du traitement (*Pasteurella*, *Mannheimia*) ne devient pas résistante à cet antibiotique (une seule souche résistante identifiée en France à ce jour (Kehrenberg *et al.*, 2006). Au final, cet exemple illustre les effets collatéraux (sur la flore commensale) de l'usage des antibiotiques.

✓ **Augmentation de la résistance aux fluoroquinolones**

L'autorisation d'utiliser les fluoroquinolones en médecine vétérinaire dans différents pays date de la fin des années 80 et du début des années 90. Leur introduction a été suivie rapidement de l'émergence de la résistance chez les bactéries animales et zoonotiques (Engberg *et al.*, 2004) notamment chez les volailles pour lesquelles, les prévalences de *Campylobacter* et *E. coli* au niveau intestinal sont élevées. Durant le traitement d'infections bactériennes telles que les colibacilloses, des mutants résistants sont rapidement sélectionnés. La première étude réalisée aux Pays-Bas sur l'effet de l'administration par l'eau de boisson a montré une augmentation du taux de *Campylobacter* résistants aux fluoroquinolones chez les poulets et l'homme (Endtz Ph *et al.*, 1991) alors qu'elle n'existait pas quatre années avant la mise sur le marché. Plusieurs études ont montré le même phénomène d'émergence rapide (Engberg *et al.*, 2001). En Australie, où les fluoroquinolones n'ont pas été autorisées pour les volailles, les souches de *Campylobacter jejuni* sont restées sensibles aux fluoroquinolones (Obeng *et al.*, 2012).

Des phénomènes similaires ont été mis en évidence pour différents sérovars de salmonelles. Peu de temps après l'autorisation de mise sur le marché vétérinaire des fluoroquinolones, des isolats de salmonelles, résistants à l'acide nalidixique ont été observés en Allemagne (Malorny *et al.*, 1999), en France (Breuil *et al.*, 2000), en Espagne (Marimón *et al.*, 2004) ou au Royaume uni (Threlfall *et al.*, 1997) avec une augmentation importante du taux de résistance pour certains sérovars.

Les études expérimentales montrent que la sélection, dans le microbiote intestinal, de mutants résistants aux fluoroquinolones de *Campylobacter* s'effectue très rapidement au cours du traitement (Delsol *et al.*, 2004; Stapleton *et al.*, 2010; Van Boven *et al.*, 2003) chez le poulet ou le porc, en effet une seule mutation permet à une souche de *Campylobacter* de devenir hautement résistante aux fluoroquinolones. Pour *Salmonella*, le traitement aux fluoroquinolones sélectionne les mutants de premier niveau résistants aux quinolones (Wiuff *et al.*, 2003). Pour *E. coli*, les études montrent que la

sélection de mutants résistants aux fluoroquinolones s'effectue par des étapes successives de sélection de mutants porteurs de mutations complémentaires donnant une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones (Hooper, 2001) et retrouvant une bonne vitesse de croissance (Marcusson *et al.*, 2009).

L'analyse des données cliniques et pharmacologiques disponibles chez l'homme pour les fluoroquinolones ainsi que les modèles expérimentaux a conduit à développer des concepts pharmacocinétiques/pharmacodynamiques pour prévenir la sélection au cours de traitement de ces mutants résistants chez les bactéries pathogènes ciblées (Drlica et Zhao, 2007). Toutefois, cette approche qui permet de prévenir la sélection de mutants résistants fait encore l'objet de travaux de recherches pour prévenir cette sélection de mutants au niveau du microbiote intestinal (Kesteman *et al.*, 2010).

Les données de surveillance du Resapath de la résistance à la ciprofloxacine pour *E. coli*, montrent que le taux de résistance aux fluoroquinolones est proche de 30% pour les bovins et qu'il a augmenté régulièrement ces dernières années pour atteindre des valeurs proches de 15% en porc, dinde et poulets de chair, bien que les derniers résultats semblent montrer une évolution plus favorable (2011-2012). Les données issues de la surveillance en abattoir montrent que le taux de résistance à l'acide nalidixique atteint 30% chez la volaille et 2% chez le porc. Cette différence entre les taux de résistance selon l'espèce animale est observée dans les différents Etats-Membres réalisant cette surveillance (EFSA et ECDC, 2011).

✓ **Résistance aux macrolides chez le porc pour *Campylobacter coli***

Les macrolides sont classés en fonction du nombre de carbone du cycle lactone. Ces antibiotiques inhibent la synthèse bactérienne par liaison sur l'ARNr 23S de la sous unité 50S du ribosome. Ces antibiotiques ont une activité bactériostatique. Les indications majeures de l'utilisation des macrolides sont les mycoplasmes et *Lawsonia intracellularis*. Les macrolides sont également actifs vis-à-vis des bactéries à Gram positif (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp) et de bactéries à Gram négatifs tels que *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Campylobacter* sp. Plusieurs espèces anaérobies telles que *Brachyspira*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* sont également sensibles.

De forts taux de la résistance aux macrolides de *Campylobacter coli* chez le porc ont été décrits dans plusieurs études à la fin des années 1990 (Aarestrup *et al.*, 1997; Van Loooveren *et al.*, 2001) alors que les macrolides avaient été utilisés comme facteurs de croissance chez le porc pendant plusieurs années. Après l'arrêt de l'utilisation de la tylosine en tant que facteur de croissance, la réduction de la résistance à l'érythromycine chez *C. coli* a été initialement observée dans différents pays, dont par exemple la France (Afssa, 2009; Avrain *et al.*, 2004), le Danemark (DANMAP, 2006) ou les Pays-Bas (MARAN, 2008).

✓ **Résistance à la colistine chez *E. coli* : une nécessaire vigilance**

La colistine (polymyxine E) est un antibiotique possédant une très bonne activité bactéricide sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp et *Pseudomonas aeruginosa*) mais elle est très peu active sur les bactéries à Gram positif. Elle est utilisée depuis plusieurs décennies en médecine vétérinaire pour la prévention et le traitement des infections à bactéries sensibles, principalement par voie orale.

Du fait de sa toxicité (néphrotoxicité et neurotoxicité), l'usage de la colistine a été limité à des usages topiques chez l'homme. Elle peut être administrée sous forme de colistine sulfate ou colistine méthane sulfonate (pro-drogue de la colistine) qui a une activité plus faible que celle obtenue avec la colistine sulfate mais qui est également moins toxique. Actuellement, l'utilisation chez l'homme est reconsidérée car il pourrait s'agir d'une des rares alternatives possibles pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif multi-résistantes et/ou productrices de carbapénèmases (Nasnas *et al.*, 2009). L'agence européenne du médicament a récemment publié une opinion passant en revue l'usage vétérinaire de la colistine et l'impact potentiel sur la santé humaine, recommandant une surveillance de l'usage vétérinaire et de la résistance à cette molécule chez les bactéries d'origine animale (EMA, 2013).

En France, la méthodologie mise en œuvre pour la surveillance de la résistance à la colistine dans le cadre du réseau Resapath a été étudiée (Kempf *et al.*, 2013). L'épidémiologie de cette résistance est

encore mal comprise car la méthode de détermination de la sensibilité à la colistine par la méthode de diffusion en gélose est peu appropriée et d'autres méthodes de mesure de la CMI sont recommandées par le comité européen de l'antibiogramme (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ; <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html>). Dans la même période, les vétérinaires ont été informés de l'intérêt croissant du monde médical pour cette molécule et d'une vigilance accrue sur le développement potentiel de la résistance. Cette démarche d'information semble avoir conduit à une prise de conscience par les prescripteurs de l'intérêt de cette molécule et une tendance à la baisse de son utilisation en médecine vétérinaire a été observée par l'ANMV.

3.4.3 Antibiorésistance et caractérisation moléculaire

Alors que les dispositifs de surveillance phénotypique présentés précédemment renseignent sur l'évolution des taux de résistance pour certaines bactéries chez certaines espèces animales, elles ne donnent pas d'information sur les mécanismes moléculaires responsables de ces phénotypes, ni sur la nature des clones bactériens qui les hébergent. Cette caractérisation moléculaire est néanmoins indispensable à la bonne compréhension des enjeux animal-Homme dans ce domaine, dans la mesure où elle fournit des enseignements précieux et objectifs à l'analyse de risque.

Un constat important est que les situations dans lesquelles les clones bactériens et/ou les mécanismes moléculaires responsables de l'antibiorésistance animale et humaine se superposent, sont, à ce stade des connaissances, plutôt limitées.

L'un des exemples les plus connus concerne les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) qui, lorsque la bactérie en cause présente la particularité d'être résistante aux antibiotiques, conduisent à retrouver le même clone ou le même gène de résistance chez l'Homme. Le cas du SARM dit d'origine porcine appartenant au complexe clonal CC398, en est un autre exemple. Associé à des cas d'infections staphylococciques graves chez des éleveurs de porcs aux Pays-Bas en 2006, il témoigne d'une exposition professionnelle à un clone de *S. aureus* très prévalent dans la flore du porc sain. Des exemples inverses (transmission Homme-animal), qui ont été documentés pour une large part par les analyses moléculaires, illustrent aussi certaines situations ponctuelles où les bactéries résistantes en cause sont communes à l'Homme et l'animal. Ainsi, au cours d'un épisode de mammite dans une exploitation laitière, c'est l'analyse moléculaire des souches qui a montré qu'il s'agissait d'un clone de *S. aureus* bien connu en médecine humaine en France, le clone Géraldine (Haenni *et al.*, 2011). De même, ce sont les données moléculaires qui montrent que le chien est à la fois victime et réservoir de SARM dont l'origine est la plus souvent humaine.

Néanmoins, dans la plupart des cas, les données moléculaires révèlent plutôt l'existence de populations bactériennes antibiorésistantes propres à chaque espèce animale (dont l'Homme). Parmi les clones de *E. coli* producteurs de BLSE, certains à distribution mondiale ont été identifiés chez l'Homme, notamment le clone ST131, qui produit très fréquemment l'enzyme CTX-M-15 (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008). Ce clone ST131 constitue aussi la population dominante de *E. coli* d'environ 10% des sujets sains de la région parisienne, suggérant que l'Homme pourrait en être le réservoir principal (Leflon-Guibout *et al.*, 2008). Chez les bovins en France, sur un échantillon de 204 souches de *E. coli* productrices de BLSE, aucune d'entre elles n'appartient au clone ST131 (Valat *et al.*, 2012). En revanche, ce clone ST131 producteur de l'enzyme CTX-M-15 a été identifié chez des animaux de compagnie (Ewers *et al.*, 2010). Certes, ces spécificités d'espèce ne sont pas absolues, et d'autres clones, comme le clone ST10, producteur ou non de BLSE, ont été identifiés dans divers types de prélèvements d'origines humaine ou animale, suggérant un partage de ces clones entre l'Homme et les animaux (Leverstein-van Hall *et al.*, 2011; Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008; Overdevest *et al.*, 2011).

Au final, les similitudes ou les différences entre animal et Homme, des clones résistants ou des mécanismes moléculaires de résistance, dépendent de la finesse avec laquelle on les analyse. Par exemple, chez l'animal comme chez l'Homme, l'analyse moléculaire montre, au sein des BLSE, une prédominance des gènes des groupes CTX-M par rapport à ceux des groupes TEM ou SHV. Pour autant, c'est le gène *bla*_{CTX-M-1} qui est majoritairement identifié dans les souches isolées des filières animales. Le gène *bla*_{CTX-M-15}, hautement fréquent dans les souches pathogènes d'origine humaine, est au contraire plus rarement identifié dans celles d'origine animale. Toutefois *bla*_{CTX-M-1} est, avec *bla*_{CTX-M-15}, le gène de BLSE le plus fréquent dans le microbiote digestif de sujets sains (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2013).

Egalement, certains plasmides codant des BLSE (le plasmide CTX-M-1/Inc11/ST3, par exemple) sont retrouvés chez des bactéries provenant d'animaux sans lien épidémiologique et appartenant à une

multitude d'espèces animales (chien, chat, vache, cheval, chèvre, poule, *etc.*) (Dahmen *et al.*, 2012). Chez l'Homme, ce plasmide est, au contraire, plus rarement retrouvé. Le succès apparent de tels plasmides pose la question de leur aptitude à diffuser plus efficacement que d'autres au sein du monde animal, à la faveur des différentes pressions de sélection. Ces résultats pourraient aussi s'expliquer par une prévalence naturellement plus élevée de certains types et sous-types de plasmides au sein de la population animale d'*E. coli* (Incl1/ST3, par exemple), qui pourraient constituer de fait un réservoir d'accueil privilégié de gènes BLSE.

S'agissant de la transmission à l'Homme, si les données scientifiques plaident donc plutôt pour l'existence de deux réservoirs bactériens distincts, ce sont davantage les plasmides qui sont retrouvés identiques entre l'Homme et l'animal. Des plasmides codant pour des BLSE identiques porteurs du gène *bla*_{CTX-M-15} ont été décrits chez l'Homme et les bovins (Madec *et al.*, 2012). Le même plasmide IncN porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} a été décrit chez des souches d'*E. coli* humaines et porcines au Danemark (Moodley et Guardabassi, 2009). Enfin, le plasmide d'origine animal Incl1/ST3 porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} cité précédemment a été décrit chez des souches de *Salmonella* humaines (Cloeckaert *et al.*, 2010; Dahmen *et al.*, 2012). Il reste néanmoins que les données moléculaires de la microbiologie, y compris celles de toute dernière génération (Mather *et al.*, 2011), permettent de documenter le lien Homme-animal de l'antibiorésistance mais ne suffisent pas forcément à identifier une causalité, qui requiert la contribution d'une approche épidémiologique. Il existe également des questions majeures insuffisamment documentées au plan moléculaire, comme l'importance (ou non) du réservoir animal et des risques (ou non) de diffusion à l'Homme pour des antibiotiques d'intérêt médical (carbapénèmes ou colistine, par exemple) (Fisher *et al.*, 2012).

3.4.4 Antibiorésistances et spécificités des productions animales

Une composante essentielle à prendre en compte dans l'analyse et la compréhension de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire résulte de la complexité du système de production dans son ensemble. Cette complexité est consécutive à la multiplicité des espèces animales qui contribuent à la chaîne alimentaire et dont la production est conduite selon des systèmes extrêmement variés. Ces systèmes sont également, la plupart du temps, propres à un Etat Membre donné, à la fois en matière de modes d'élevages proprement dits (extensif, intensif, production label, *etc.*), que de contributions de chaque espèce à la production animale nationale (prédominance de la production porcine au Danemark, par exemple).

Ainsi, les dénominations courantes de « filière volaille » ou de « filière bovine » qui sont parfois utilisées par certains observateurs, correspondent en fait à un ensemble de secteurs professionnels au sein desquels les usages d'antibiotiques et les niveaux de sélection et de dissémination de l'antibiorésistance répondent à des déterminants possiblement très différents. Connaître cette complexité est indispensable à une bonne analyse du sens à donner aux proportions de résistance que l'on mesure, et par extension à la hiérarchisation des pratiques à risques et aux recommandations à formuler.

Des éléments transversaux peuvent néanmoins être mis en lumière. En particulier, quelle que soit l'espèce animale concernée, tout système de production comprenant des étapes de rassemblement d'un nombre important d'animaux au sein d'un espace confiné, répondant à des logiques de traitements de groupes et à un contexte de contraintes économiques fortes, constitue un lieu privilégié de sélection d'antibiorésistances.

Cette configuration concerne de nombreux contextes de production intensive (poulets de chair, veaux de boucherie, *etc.*), à toutes les étapes répondant à de telles contraintes (allotement d'animaux, conduite en bandes, *etc.*), en lien avec des maladies de groupe associées, récurrentes et bien identifiées (colibacillooses, bronchopneumopathies, ...).

Par extension également, et même s'il s'agit d'un contexte fondamentalement différent (hors chaîne alimentaire), il convient de noter que des cliniques vétérinaires canines dont le fonctionnement peut être assimilé à celui d'hôpitaux chez l'Homme, obéissent également à ces logiques de sélection et de transmission d'antibiorésistances entre animaux en contact étroit en un même lieu. A ce titre, une infection nosocomiale vétérinaire liée à la dissémination du même clone d'entérobactéries producteur de BLSE a été rapportée récemment en France (Haenni *et al.*, 2012a).

La nature de l'espèce animale à traiter, associée au système de production dans lequel elle s'inscrit, conditionne également les voies d'administration des antibiotiques, et donc les modes de sélection de la résistance. Il est, par exemple, plus difficile d'envisager un traitement collectif par voie injectable

alors qu'une administration par voie orale (eau de boisson) sera plus adaptée. De telles contraintes peuvent être alors suffisamment fortes pour que d'autres conséquences du traitement antibiotique soient plus difficiles à prendre en compte, comme le niveau d'atteinte de la flore bactérienne commensale.

Egalement, à l'instar de l'Homme, chaque espèce animale possède une certaine spécificité de flore, dont l'impact sur la compréhension des enjeux possibles en santé publique est également majeur. A titre d'exemple, le staphylocoque doré (*S. aureus*) est faiblement prévalent chez le chien et les rares cas de SARM correspondent à des clones humains transmis au chien (Haenni *et al.*, 2011). Au contraire, *S. aureus* est très prévalent en portage chez le porc, et l'enjeu du SARM dans cette espèce résulte de la description de cas de transmissions professionnelles animal-Homme d'un clone particulier (CC398) aux Pays-Bas en 2006. On comprend donc que l'enjeu porté par le SARM est très différent d'une espèce animale à l'autre.

Enfin, la diversité des espèces animales conduit à un inventaire riche de maladies, possiblement causées par des bactéries différentes selon les espèces animales. Ces maladies sont donc traitées avec des antibiotiques différents et conduisent différemment à la sélection de l'antibiorésistance. De plus, le choix de l'antibiotique s'inscrit aussi dans le cadre de contextes économiques variés dans lesquels le délai d'attente (après administration de l'antibiotique et avant abattage ou commercialisation) revêt une plus ou moins grande importance.

Au final, l'état des connaissances sur l'antibiorésistance animale issu des différents dispositifs en place en France ou en Europe souligne la nécessité d'une analyse de détail pour identifier les situations critiques et éviter le piège de la généralisation. A ce titre, cette démarche affinée sera celle suivie dans le reste de cette saisine.

3.5 Analyse des outils de suivi

3.5.1 Suivi des ventes d'antibiotiques

La surveillance de la consommation des antibiotiques au niveau national est basée sur le recueil annuel des ventes d'antibiotiques collectées via le SIMV auprès de ses adhérents. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition de ces ventes par espèce animale. Ces données peuvent être croisées avec d'autres sources d'informations (chiffres d'affaires, enquêtes en élevage, *etc.*).

Les données de base sont les unités de produits vendus qui permettent de calculer la quantité d'antibiotiques par principe actif, par voie d'administration (orale, parentérale, intramammaire, *etc.*) et par espèce animale en tenant compte de chaque formulation et de la posologie définie par l'AMM. Pour des raisons de confidentialité sur les ventes par produit, ces données sont ensuite agrégées par famille d'antibiotiques et exprimées en quantité. Pour tenir compte de la diversité des posologies (dose en mg/kg, fréquence et durée d'administration) des indicateurs composites ont été développés pour assurer une comparaison de l'utilisation au cours des années en tenant compte de l'évolution de l'exposition pour différentes espèces.

Les limites de cette démarche sont :

- ✓ L'estimation par famille d'antibiotiques. En effet, certaines familles d'antibiotiques sont composées de molécules ayant des spectres d'activité plus ou moins larges (ex : pénicillines) ou différents (polymyxines) et des posologies différentes (ex : macrolides, tétracyclines). Le dispositif a évolué pour surveiller des classes de molécules d'intérêt comme les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération mais ne permet pas d'étudier les variations d'usage en termes de molécules ou de formulations (ex : forme longue action). Ces analyses sont toutefois possibles au niveau de l'ANMV qui dispose des données par molécule et formulations comme l'a montré l'analyse de la mise sur le marché des génériques de fluoroquinolones ;
- ✓ Le regroupement par type d'animaux. Le dispositif ne permet pas d'analyser en détail l'évolution de l'utilisation d'antibiotiques pour certaines espèces animales. Ainsi, la dénomination volaille regroupe un grand nombre de productions (poulet de chair, poules pondeuses, dindes, *etc.*), la dénomination bovins recouvre l'utilisation des formulations parentérales à la fois pour les bovins adultes (vaches laitières et bovins à viande) et les veaux

de différents systèmes de production (laitier, veau en élevage intensif, veau sous la mère, ...). Les porcs couvrent tous les stades de la production (reproductrices, porcelets, porcs à l'engraissement). Le développement d'outils complémentaires de mesures à des stades critiques du système de production améliorerait la compréhension des évolutions ;

- ✓ La construction des indicateurs composites : le dispositif tient compte des posologies et du nombre d'animaux produits annuellement. Des changements de pratiques d'usage sont rapportés en termes de famille de molécules mais ne sont pas analysés en termes de changement de molécules au sein d'une famille ;
- ✓ L'impossibilité d'estimer la part des ventes et utilisations frauduleuses d'antibiotiques sur le territoire. Selon la Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects, citée dans le rapport IGAS, rapport n° RM2013-078P/IGF2013-M-006-02/CGAAER n°13014 (http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_CGAAER_mai_2013_Rapport_base_cle4abf34.pdf), « *le risque de voir de plus en plus d'agents économiques chercher hors des frontières des antibiotiques vétérinaires pour s'extraire de la réglementation française est réel. Le risque de trafic et d'automédication est d'autant plus grand que la réglementation semble moins restrictive dans certains pays limitrophes (Espagne, Belgique) et que le gain financier est important, tant au regard du prix d'achat des antibiotiques, que par l'avantage concurrentiel que représente l'absorption d'antibiotiques en termes de santé et de croissance du cheptel. Les services de la DGDDI ont récemment constaté une augmentation sensible du nombre de trafics relatifs aux antibiotiques vétérinaires. En 2011, trois enquêtes ont été diligentées par les services de la douane, le double en 2012, soit 10 % des enquêtes sur le médicament. Ils ont également mis en place une veille sur Internet pour contrôler les achats de médicaments vétérinaires hors de France.* »

Les récentes affaires jugées en France (exemple : (Cour d'Appel de Poitiers, 2013) ont apporté la preuve que les volumes de médicaments importés par les éleveurs impliqués dans ces mouvements transfrontaliers de médicaments vétérinaires étaient très nettement supérieurs aux besoins réels d'un élevage correctement suivi sur le plan sanitaire et vétérinaire.

La part de ces importations frauduleuses pourrait donc ne pas être négligeable et échapper aux outils de suivi mis en place.

3.5.2 Suivi de la prescription et/ou de l'utilisation

Le suivi de la consommation d'antibiotiques est réalisé de manière pérenne par l'ANMV et permet de décrire des tendances macroscopiques en termes d'usage. Les équipes de l'Anses ont établi des indicateurs d'exposition au niveau des filières de production mais ne peuvent donner une indication d'usage, excepté lorsque la forme galénique correspond à un usage très précis comme dans le cas des pommades intra-mammaires en lactation et au tarissement.

Rappelons que la quantité totale d'antibiotique consommée est la somme des quantités prescrites dans différentes espèces animales, à différents stades de production de l'espèce ayant des poids vifs variant en fonction de l'âge, qui sont administrés par différentes voies (orale, parentérale) sous différentes formes galéniques avec des variations de posologie (dose et durée). Il s'agit de données agrégées sur une base annuelle qui ne permettent pas de visualiser des effets saisonniers.

Plusieurs enquêtes ponctuelles sur l'usage des antibiotiques tant au niveau des élevages que des prescripteurs ont permis de montrer l'existence de nombreux facteurs de variation en termes d'exposition. Ces enquêtes permettent à un instant T d'évaluer les facteurs de risques associés à de fortes consommations d'antibiotiques au niveau des élevages ou des variations de la prescription en fonction des vétérinaires et de leurs relations avec les propriétaires des animaux.

La mise en place d'outils de surveillance pérenne de l'utilisation des antibiotiques au sein d'élevages et d'études des modalités de prescription au sein des cabinets vétérinaires permettrait d'évaluer les variations consécutives à une augmentation de la demande (ex : épizootie, économie de l'élevage) ou à une offre attractive (introduction de nouvelles formulations, prix des médicaments).

De plus, la mise en place d'outils de surveillance pérenne au niveau d'un système d'élevage couplée au suivi de la prescription vétérinaire permet une analyse factuelle de la consommation d'antibiotiques. Associés à des outils d'analyse statistique, ces systèmes seraient utilisables pour développer un comportement d'utilisation responsable et durable :

- Pour l'éleveur, les données issues de cette surveillance lui permettraient de situer son élevage dans une cohorte de producteurs équivalents et de les analyser au regard d'autres informations pérennes sur son élevage (Gestion Technico-Economique en porc, productivité des lots, etc.) ;
- Pour le vétérinaire, cette analyse des données notamment si elle peut se faire dans une démarche d'auto-évaluation ou d'évaluation par les pairs, contribue à une gestion durable de l'efficacité de ces médicaments dans un cadre de santé globale. Elle s'apparente au concept « Antimicrobial Stewardship » existant dans le domaine médical (Edwards et Gould, 2012). En analysant les données par rapport à sa clientèle notamment en productions animales, cette démarche permettrait d'identifier les évolutions de sa prescription en fonction de l'incidence des maladies et de disposer d'un indicateur de l'état de santé de l'élevage.

Des pays comme le Danemark ont mis en place un outil de surveillance nationale et des démarches d'évaluation au niveau des élevages par les vétérinaires prescripteurs contribuant à l'application d'une politique de gestion responsable des antibiotiques par les parties prenantes (Stege *et al.*, 2003). Ce type de surveillance permet d'étudier l'influence de facteurs tels que le statut sanitaire de l'élevage sur la consommation d'antibiotiques (ex : SDRP en élevage de porc) (Jensen *et al.*, 2010).

Les Pays Bas ont mis en place une démarche de surveillance basée sur un échantillonnage d'élevages permettant d'estimer les usages par filière (<http://www.wageningenur.nl/en/Research-Results/Projects-and-programmes/MARAN-Antibiotic-usage.htm>).

Un outil d'évaluation des usages en élevage est aussi proposé pour une auto-évaluation en Belgique (<http://www.abcheck.ugent.be>) et peut être combiné à une analyse de la biosécurité (<http://www.biocheck.ugent.be>) sans toutefois permettre une analyse pérenne de ces usages.

Au plan européen, le programme de surveillance de l'usage des antibiotiques au niveau national est conforme aux besoins exprimés dans le cadre du programme ESVAC. A ce stade, il n'existe pas de recommandations européennes pour établir un programme de surveillance pérenne de l'utilisation des antibiotiques au niveau des filières de production.

3.5.3 Surveillance de la résistance

3.5.3.1 Bactéries pathogènes animales.

Le dispositif de surveillance actuel (réseau Résapath) a une bonne couverture grâce à un réseau de laboratoires organisé, utilisant des méthodes standardisées et soumis à un contrôle de qualité externe. Cette surveillance passive fournit des données répétables dans le temps. Les limites de cette surveillance sont :

- ✓ L'absence de réelle surveillance des bactéries pathogènes chez le poisson qui nécessite un travail sur la standardisation technique des méthodes et le recueil d'un nombre de souches par espèce bactérienne et type de production aquacole plus important ;
- ✓ Le recueil d'informations plus détaillées au sein des systèmes de production (type de filière, historique de traitement, etc.), des régions de production (localisation des souches), dans le temps et dans l'espace. Cette approche nécessiterait un travail avec les membres du réseau, les éleveurs et les vétérinaires pour affiner le recueil d'informations ;
- ✓ L'absence de réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes vétérinaires permettant une analyse comparative des niveaux de résistance aux antibiotiques. Peu d'états membres effectuent une surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux. La mise en place d'une démarche européenne renforcerait la compréhension de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques et favoriserait la création d'une banque de données sur les bactéries pathogènes animales. Ces données seraient utiles pour le développement d'outils de diagnostic, de moyens de traitement et de prévention vétérinaires.

3.5.3.2 Bactéries zoonotiques et commensales

La mise en place d'un dispositif de surveillance européen basé sur l'isolement de *Salmonella* dans le cadre des plans de contrôle et de *Campylobacter* a contribué à standardiser l'échantillonnage et les méthodes microbiologiques. Pour *Salmonella*, la surveillance dans le cadre des plans de contrôle fournit un nombre limité de souches par sérovar mais permet d'évaluer l'évolution de la prévalence

dans les élevages. Le recours à des données complémentaires issues du réseau *Salmonella* complète ce dispositif et a une capacité de détection complémentaire d'émergence de résistance.

Les conditions de surveillance a minima de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *faecalis*) sont remplies au niveau national. Cette surveillance est efficace en termes de tendance mais elle est peu adaptée à la mise en évidence d'émergence. Combinée à des enquêtes mesurant la prévalence en élevage de nouvelles résistances (Entérocoques résistants à la vancomycine, BLSE) recourant à des outils de détection ciblés (milieu sélectif avec antibiotique, isolats multiples), elle permet d'évaluer le risque. Cette surveillance collecte également des informations sur l'utilisation des antibiotiques sur les lots prélevés afin d'analyser le lien entre usage et résistance. Cette analyse dépend de la qualité des informations transmises au LNR.

Le programme de surveillance national de la résistance aux antibiotiques est en adéquation avec les recommandations européennes. Le dispositif national est plus large que ces recommandations puisqu'il couvre également les bactéries pathogènes vétérinaires via le réseau « Resapath » et la surveillance de la résistance chez les salmonelles isolées en sécurité alimentaire. Des enquêtes ponctuelles et des investigations de cas complètent la surveillance pérenne. Ces démarches sont utiles pour caractériser un réservoir de gènes de résistance et pour fournir des informations épidémiologiques détaillées notamment par le recours au typage moléculaire tant des souches collectées, que des supports génétiques et des gènes de résistance (Dahmen *et al.*, 2012). La coopération entre les CNR et l'Anses permet d'analyser les informations disponibles pour évaluer la circulation des gènes de résistance aux antibiotiques ou des souches bactériennes. L'analyse peut dans certains cas conduire à mieux comprendre des scénarios de transmission de l'animal vers l'homme et inversement comme le montrent des études récentes sur SARM chez l'animal de compagnie (Haenni *et al.*, 2012b) ou chez les bovins (Haenni *et al.*, 2011). Sous certaines conditions de collecte et d'analyse, ces données de surveillance chez l'homme, l'animal et les productions animales peuvent être utilisées dans des démarches d'évaluation de risques notamment *via* des démarches d'attribution (David *et al.*, 2013).

L'expérience nationale en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques et indicatrices a montré que les recommandations européennes actuelles permettaient de suivre les tendances mais se révélaient peu sensibles aux émergences. En effet, les recommandations méthodologiques sont basées sur un isolement aléatoire donc représentatif de la flore dominante. La sensibilité peut être améliorée en recourant à des méthodes bactériologiques utilisant un milieu sélectif qui ciblent certains phénotypes de résistance (ex : résistance aux céphalosporines). Dans ce cas, on obtient une information sur la prévalence de souches résistantes à un antibiotique dans la flore dominée. Ce résultat est fonction de la méthode utilisée et suppose donc une standardisation technique (ex Enquête européenne SARM chez le porc) tant en terme de méthode d'échantillonnage que de méthodes d'isolement.

Une des difficultés de la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les fèces est associée à la variation de la sensibilité des souches d'une même espèce bactérienne portée par un animal et la variation de ce portage entre les animaux. La caractérisation de la prévalence de la résistance à différents antibiotiques au niveau d'un élevage nécessite pour une espèce bactérienne donnée, la caractérisation d'une centaine d'isolats (Bosman *et al.*, 2012).

Le dispositif actuel surveille au stade de l'abattage, la prévalence de la résistance dans la flore dominante d'*E. coli*, d'*Enterococcus faecium* et *faecalis* et de *Campylobacter jejuni* et *C. coli*. Il s'agit d'un indicateur d'exposition pour les professionnels des élevages producteurs de denrées alimentaires et les personnels au contact des animaux et d'un indicateur de la contamination des carcasses. Le dispositif ne collecte pas de données sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques aux différents stades d'élevage ou aux différents stades des filières. Des enquêtes spécifiques sont dans ce cas nécessaires pour identifier les sources potentielles de contamination (Danan *et al.*, 2010; Guillon *et al.*, 2012).

Rappelons qu'à compter de 2014, le dispositif européen de surveillance évolue avec la mise en place d'une surveillance de la résistance bi-annuelle couvrant les espèces volailles (poulet de chair et dinde) les années paires et les porcs et les veaux les années impaires. Les espèces bactériennes dont la surveillance devient obligatoire sont *Salmonella*, *E. coli* et *Campylobacter jejuni* tandis que les espèces *Enterococcus faecium* et *faecalis* et *Campylobacter coli* sont facultatives. Le protocole de surveillance va évoluer pour mieux évaluer la prévalence de la résistance due aux bêta-lactamases à spectre étendue chez *Salmonella* et *E. coli*.

Enfin, un projet de recherches (EFFORT : Ecology of drug resistant bacteria and transfer of antimicrobial resistance throughout the food chain) financé par l'Union Européenne débute en 2014

pour explorer de nouvelles approches de surveillance, combinant surveillance de l'usage et surveillance de la résistance aux antibiotiques décrite d'un point de vue phénotypique et génotypique.

3.5.4 Récapitulatif des outils de suivis et recommandations

Tableau 3 : Outils de surveillance de l'utilisation et de la résistance aux antibiotiques en 2013

Espèce animale	Utilisation des antibiotiques		Pathogènes vétérinaires	Bactéries zoonotiques			Bactéries indicatrices	
	National ANMV Pérenne	Enquêtes		Pérenne Salmonella	Pérenne Campylo-bacter	Enquêtes	Pérenne	Enquêtes
Porc	X	X	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	X	X Abattoir		<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	BLSE ERV SARM
Poulet de chair	X	X	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	X élevage	X Abattoir		<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	BLSE ERV
Poule pondeuse				X élevage				BLSE
Dinde			X élevage		X Campylobacter (élevage)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	BLSE	
Canard				<i>E. coli</i> <i>Riemerella anatipestifer</i>				
Pintade				<i>E. coli</i>				
Lapin	X	X	<i>E. coli</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Réseau Salmonella				<i>E. coli</i>
Vache laitière		<i>E. coli</i> <i>Staphylocoques</i> <i>Streptocoques</i>						
Gros bovin de boucherie	X		<i>E. coli</i> Salmonella <i>Pasteurella multocida</i> <i>Mannheimia haemolytica</i>					<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>
Veau		X	<i>E. coli</i>		Campylobacter			<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>
Bovin			<i>Pasteurella multocida</i> <i>Mannheimia haemolytica</i>					
Ovin	X		<i>E. coli</i>					
Caprin			<i>E. coli</i>					
Equidé	X		<i>Streptococcus</i> <i>E. coli</i>					
Chien	X carnivores domestiques		<i>E. coli</i> <i>Staphylocoques coag +</i> <i>Streptococcus</i> <i>Pseudomonas</i>					
Chat			<i>E. coli</i> <i>Staphylocoques coag +</i>					
Poisson	X	X	<i>Aeromonas</i> <i>Yersinia ruckeri</i> <i>Vibrio</i>					

Le Tableau 3 est un tableau récapitulatif qui fait apparaître les différents systèmes de surveillance chez les animaux aujourd'hui en France. Cette couverture correspond bien à la réglementation européenne et va au-delà de cette réglementation du fait de la surveillance des bactéries pathogènes chez les animaux.

- Concernant le suivi de l'utilisation des antibiotiques, un suivi pérenne en élevage fait aujourd'hui défaut : quels sont les antibiotiques utilisés et pour quelles raisons. Comme indiqué précédemment, la mise en place d'outils de surveillance pérenne au niveau d'un système d'élevage couplée au suivi de la prescription vétérinaire permettrait une analyse factuelle de la consommation d'antibiotiques. Associés à des outils d'analyse statistique, ces systèmes seraient utilisables pour développer un comportement d'utilisation responsable et durable.

- Concernant le suivi de l'antibiorésistance, plusieurs éléments ressortent de l'analyse des dispositifs :
 - ✓ En santé animale
 - bactéries : absence de veille sur les mycoplasmes (cette veille nécessite un maintien de compétences spécifiques pour cet agent non comparable aux autres bactéries) ;
 - espèces : insuffisance des données de suivi en poissons (faible nombre de souches).
 - diversité d'approche de l'antibiogramme chez les chiens et les chats, des prélèvements étant traités par des laboratoires de santé humaine de proximité. Les résultats sont alors fournis sur la base d'antibiotiques utilisés en humaine, ce qui n'encourage pas la mise en œuvre de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.
 - ✓ En santé publique
 - SARM : tenir compte de la sécurité du travailleur et du risque associé au contact des animaux de compagnie ;
 - Développer le typage des *E. coli* : pour anticiper les clones à haut risque, il faut renforcer l'information moléculaire. Le projet européen EFFORT s'engage dans cette voie pour améliorer les connaissances et développer de nouveaux outils de surveillance ;
 - Augmenter le nombre d'espèces de bactéries commensales à surveiller, en ciblant les entérobactéries autres qu'*E. coli* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Yersinia*, ...), certaines bactéries anaérobies, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, ... Le choix de ces indicateurs implique aujourd'hui de s'interroger sur quels éléments porter et développer la surveillance, en s'appuyant sur des approches d'analyse des risques non seulement sanitaires, mais également économiques.

De cette analyse, il ressort également la nécessité d'encourager le développement d'un réseau de surveillance européen harmonisé, notamment pour les bactéries pathogènes vétérinaires (rappel des recommandations de la commission européenne).

Bon nombre des conclusions et recommandations exprimés dans le rapport de l'Afssa en 2006, portant sur les dispositifs de surveillance, restent d'actualité. Ces dernières sont reprises ci-après :

Suivi de l'usage des antibiotiques vétérinaires

- *S'appuyer sur au moins deux sources de données indépendantes pour la surveillance de l'usage des antibiotiques en élevage ;*
- *Etendre le recueil des usages des antibiotiques en élevages dans les filières animales encore non concernées et organiser la centralisation de l'information.*

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Les recommandations concernant la surveillance doivent se comprendre dans une perspective d'amélioration des deux principales dimensions nécessaires à un tel système : la sensibilité de l'alerte (capacité de détecter un phénomène émergent), la stabilité du suivi (indispensable à l'analyse sur le temps). Ce sont ces deux dimensions qu'il convient d'optimiser.

D'un point de vue épidémiologique, des indicateurs plus pertinents doivent être mis en place pour des triplés (bactérie, antibiotique, animal) nécessitant une investigation plus fine prenant en compte l'estimation du risque.

Elargir la surveillance de la résistance et centraliser les données

Il est nécessaire de faire évoluer cette surveillance en accord avec la réglementation européenne en rendant obligatoire la participation aux réseaux de surveillance, de tous les laboratoires et systématiser la centralisation de l'analyse phénotypique des souches.

*La mise en place du dispositif de vigilance sur les salmonelles et *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération détectées dans le secteur agroalimentaire pourrait être élargie à d'autres bactéries résistantes aux antibiotiques. L'accumulation d'informations recueillies par de tels dispositifs pourrait constituer une aide à la décision, en cas où la situation épidémiologique se révélerait modifiée (modification des usages des antibiotiques, des conditions*

d'élevage, des échanges de produits alimentaires au niveau international, des flux de bactéries entre les différents écosystèmes homme-environnement-animal).

Par ailleurs, il est nécessaire de développer les aspects cinétiques de l'antibiorésistance au sein des populations bactériennes. Après l'arrêt d'un traitement antibiotique, l'évolution des sous-populations sensibles et résistantes au sein des flores commensales est peu étudiée, notamment les facteurs influant sur sa dynamique. Ils peuvent faire l'objet d'études destinées à faciliter la restauration rapide d'une flore majoritairement sensible.

Association des données d'usage et de résistance

Lors de la mise en place des études d'association entre usage et résistance, il importe de définir clairement les objectifs et d'adapter les outils en fonction de ces objectifs.

- Renforcer la capacité de surveillance en matière d'utilisation des antibiotiques et de développement de la résistance, soit sur une base trimestrielle ou mensuelle. Développer l'étude des relations entre les données d'usage et les données de résistance dans un contexte d'appréciation des risques d'émergence et de diffusion de la résistance et d'identification des points d'action pour une réduction du risque. Intégrer, à terme, dans le dispositif de surveillance, des outils de modélisation des risques en fonction de la situation épidémiologique locale et des connaissances épidémiologiques générales.

Conclusions du chapitre 3

Depuis plus de 30 ans, la France est dotée d'un dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux, initié chez les bovins, et d'une surveillance des salmonelles isolées en production animale et dans les aliments, intégrant leur sensibilité aux antibiotiques. Ces dispositifs ont évolué à la fin des années 90 par un élargissement de la surveillance des bactéries pathogènes pour plusieurs autres espèces animales et par la mise en place de plans de surveillance à l'abattoir, de la résistance aux antibiotiques pour *Campylobacter*, *E. coli* et *Enterococcus*. Des études de prévalence ciblées ont également été initiées dans le cadre national et communautaire pour estimer la prévalence de certains phénotypes de résistance (Entérocoques résistant à la vancomycine, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *E. coli* résistant aux céphalosporines). Ces dispositifs de surveillance contribuent à détecter des émergences et à déterminer les tendances en matière de pourcentage de résistance. Ils sont des instruments indispensables pour sensibiliser les décideurs sur la nécessité d'une politique d'usage prudent des antibiotiques et contribuent à la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents au développement de la résistance. Ils sont complétés par des enquêtes afin d'étudier les émergences et d'identifier les sources de contamination. Les nouveaux outils de typage moléculaire contribuent à renforcer la capacité de caractérisation des clones bactériens, des mécanismes et des supports de la résistance et améliorent les capacités d'évaluation du risque pour la santé animale et humaine.

Depuis 1999, la France dispose d'un outil de surveillance national de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire mis en place par l'Agence nationale du médicament vétérinaire. Cet outil a évolué dans sa capacité à estimer l'utilisation par espèce animale. Il fournit une analyse des tendances en matière d'usage. Des enquêtes sur la prescription par les vétérinaires et les conditions d'utilisation au sein des élevages ont permis de mieux caractériser les périodes d'exposition, d'étudier l'évolution des pratiques et de mettre en évidence la variété des profils d'utilisation.

Les deux dispositifs sont complémentaires et ont contribué à la sensibilisation des prescripteurs et des utilisateurs sur la nécessité de faire évoluer les pratiques vers un moindre usage des antibiotiques.

Désormais, afin de préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique disponible et d'optimiser son usage, il est recommandé de mettre en place des outils de surveillance pérennes et évolutifs de l'usage et de la résistance aux antibiotiques par espèce animale, par filière, type de production et d'affiner la connaissance jusqu'au niveau de l'élevage. Le but est d'adapter et de faire évoluer les prescriptions vétérinaires, les mesures de prévention et de protection sanitaire afin de permettre un usage thérapeutique optimisé

des antibiotiques.

Les outils actuels doivent évoluer pour accompagner les efforts des professionnels qui visent à mieux et moins utiliser les antibiotiques :

- Concernant le suivi de l'utilisation des antibiotiques : la mise en place d'outils de surveillance pérennes au niveau d'un système d'élevage couplée au suivi de la prescription vétérinaire, permet une analyse factuelle de la consommation d'antibiotiques. Associés à des outils d'analyse statistique, ces systèmes seraient utilisables pour développer un comportement d'utilisation responsable et durable. Ainsi, il est recommandé de mettre en place un outil de traçabilité de toutes les prescriptions et délivrances des médicaments anti-infectieux, dans toutes les productions animales. Le programme d'analyse de données, attaché à cet outil de traçabilité, doit permettre d'établir un tableau de bord de l'utilisation d'antibiotiques au niveau de chaque élevage, fournissant ainsi à l'éleveur et au vétérinaire une base d'évaluation et de mise en application de mesures correctives, lorsque nécessaire. Au-delà, un tel dispositif doit permettre la mise en place d'un suivi vétérinaire renforcé et régulier des élevages ayant une forte utilisation d'antibiotiques, dans l'objectif d'y instaurer des mesures préventives.

Les experts soulignent par ailleurs le risque de voir se développer des circuits de vente parallèles et illicites, qu'il est nécessaire aussi de surveiller.

- Concernant le suivi de la résistance des bactéries pathogènes : il est nécessaire d'étendre ces outils aux espèces animales actuellement non renseignées (poissons notamment) et aux bactéries peu étudiées (mycoplasmes). Il est également recommandé d'affiner le recueil des informations au sein des systèmes de production et des régions de production. Il faut en outre encourager la mise en place d'un tel outil au niveau européen.
- Le suivi de la résistance des bactéries commensales est tout aussi important que celui des bactéries pathogènes en médecine vétérinaire. Les experts recommandent que cette surveillance soit étendue à plus de bactéries indicatrices. Il est également souhaitable d'améliorer la sensibilité de ce dispositif aux émergences. L'intérêt de disposer d'éléments d'information sur l'évolution de la résistance à d'autres stades de production que le stade final de l'abattage est également souligné. Enfin, les experts notent l'intérêt de l'exploration de nouvelles approches de surveillance au niveau du génome en vue de renforcer l'information moléculaire.
- Compte tenu de l'importance des échanges de denrées alimentaires au niveau international, une surveillance de la sensibilité des bactéries portées par les produits animaux importés est recommandée.

Enfin, le Groupe de Travail souligne l'importance de bien connaître la complexité du système des productions animales, consécutive à la multiplicité des espèces animales qui contribuent à la chaîne alimentaire et dont la production est conduite selon des systèmes très variés. A ces espèces, s'ajoutent également les animaux élevés à d'autres fins que l'alimentation, pour lesquels les acteurs présentent des spécificités différentes. Ainsi, seule une analyse de détail permet d'identifier les situations critiques et éviter le piège de la généralisation. Cette démarche affinée sera celle suivie dans le reste de la saisine.

4 Recensement des pratiques d'antibiothérapie dans les différentes filières animales

4.1 Méthodologie

4.1.1 Un regard sociologique sur le protocole d'expertise

Une expertise scientifique et technique se base généralement sur un vaste corpus de données permettant aux experts d'objectiver les risques qu'ils sont sensés évaluer. Le protocole d'expertise dépend ainsi du type de données à disposition, ainsi, bien sûr, que d'un certain nombre de contraintes sur lesquelles les experts ont plus ou moins prise comme la composition du groupe de travail, le contenu de la saisine, l'état des connaissances et des savoirs disponibles, le contexte politique et institutionnel, *etc.* Cette expertise sur les risques d'antibiorésistance présente à cet égard plusieurs caractéristiques assez singulières qu'il peut être utile de souligner afin de mettre en exergue son intérêt et son originalité, sans éluder, toutefois, certaines limites qu'il faut aussi prendre en compte pour bien délimiter la portée de ses résultats.

Il existe aujourd'hui une palette assez large d'outils de suivi permettant de mesurer les phénomènes d'antibiorésistance dans le monde animal. Ces outils s'inscrivent dans un ensemble complexe et hétérogène de dispositifs permettant de produire des données sur l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et sur l'évolution des résistances bactériennes à ces antibiotiques. C'est sur la base de ces nombreuses données que les scientifiques et les experts évaluent régulièrement les risques d'antibiorésistance afin que les décideurs politiques et administratifs, ainsi que les parties prenantes, puissent adopter des mesures visant à gérer ces risques. Néanmoins, l'Anses a décidé de recourir à une méthode d'évaluation des risques faisant également appel à des experts « praticiens », autrement dit des vétérinaires de terrain qui connaissent parfaitement les multiples pratiques d'utilisation des antibiotiques dans les différentes filières dont ils sont spécialistes. En effet, les données produites par les outils de suivi n'étant ni infaillibles ni exhaustives, les experts ont estimé que pour répondre totalement à la saisine qui leur était adressée, il était nécessaire d'articuler une expertise scientifique et technique classique avec une expertise « pratique » (ou « professionnelle »), c'est-à-dire une connaissance fine et précise des pratiques concrètes d'utilisation des antibiotiques dont les outils de suivi ne rendent pas toujours compte. Dès lors, il devient intéressant de se pencher sur cette méthode particulière afin de comprendre dans quelle mesure l'état des données, et donc des connaissances, disponibles impacte le protocole qu'un groupe d'experts est susceptible de mettre en œuvre dans son travail d'évaluation des risques et, en conséquence, les résultats de cette expertise. On expose ainsi dans un premier temps les difficultés auxquelles a dû faire face le groupe d'expert et les démarches mises en œuvre pour tenter de les lever. Dans un second temps, on fait part de quelques réflexions visant à repenser plus globalement le travail d'expertise sur une question aussi complexe – et sensible – que l'évaluation des risques d'antibiorésistance dans le monde animal. En revanche, on n'abordera pas ici le contexte politique et institutionnel dans lequel s'inscrit cette expertise, bien qu'il en constitue, d'un point de vue sociologique, une dimension importante, notamment à l'heure où le problème de l'antibiorésistance et de la régulation des usages d'antibiotiques (humains comme vétérinaires) représentent des enjeux de santé publique particulièrement saillants.

4.1.1.1 La difficulté à expertiser les pratiques d'utilisation des antibiotiques

Des dispositifs producteurs d'ignorances...

Il s'agit tout d'abord de se demander dans quelles mesures certains aspects de l'utilisation des antibiotiques en élevage échappent aux outils de suivi, et pourquoi seule l'expérience pratique des vétérinaires de terrain permettait ici de « rendre visible » ces dimensions, ou pour le dire autrement, de les « mettre en données » et de les rendre saisissables par les experts (Jouzel et Dedieu, 2013). En réalité, le fait que les différents dispositifs de production de données ne parviennent pas à objectiver l'ensemble des risques et des pratiques à risques n'est pas propre au suivi des antibiotiques et à la surveillance des bactéries résistantes en médecine vétérinaire. Il s'agit au contraire d'une dimension inhérente à la plupart des outils d'évaluation des risques

sanitaires et environnementaux (Frickel et Edwards, 2014). La sociologie des sciences et des techniques (STS) a en effet montré que de tels dispositifs ne produisaient pas seulement des connaissances sur un risque donné mais qu'ils étaient également producteurs d'« ignorances » (Kleinman et Suryanarayanan, 2013) ou, pour le dire autrement, de phénomènes d'« invisibilisation » des risques (Décosse, 2013; Torny, 2013). Cela signifie qu'en dépit de techniques, d'indicateurs et d'instruments de mesure extrêmement sophistiqués, les dispositifs de suivi et de surveillance ne peuvent pas saisir toute la complexité sociale, économique et même technique qui préside à l'existence d'un risque (ou d'une pratique à risque). Mieux encore, c'est parfois la façon dont ces outils sont conçus qui conduit à la production d'ignorances plutôt, ou en même temps, que de connaissances (Frickel S. et Vincent, 2007). Dans le cas des risques d'antibiorésistance, un certain nombre de biais et de limites ont déjà été pointés du doigt : la multiplicité des dispositifs, à l'échelle nationale comme européenne, dont les instruments de mesure ne sont pas toujours identiques ; les indicateurs utilisés, qui construisent les données en fonction de certains critères et qui, de surcroît, ne sont pas toujours compatibles les uns avec les autres (problème de la non-cumulativité des données) ; la difficulté d'accès aux données privées (des éleveurs, des vétérinaires, de l'industrie) qui permettraient pourtant d'assurer une meilleure représentativité et exhaustivité ; les pratiques qui ne sont pas répertoriées, comme les usages hors AMM et les usages illégaux ; la surreprésentation de certaines bactéries qui font plus systématiquement l'objet d'un prélèvement que d'autres ; le déficit d'informations sur les commémoratifs qui permettraient de restituer le contexte sanitaire d'un prélèvement et rapporter la donnée ainsi « prélevée » à un ensemble de pratiques afférentes ; la faible attention portée aux bactéries commensales ainsi qu'aux caractéristiques moléculaires des bactéries résistantes, pourtant essentielles à une juste évaluation des risques ; la non-prise en compte des facteurs économiques et sociaux qui encadrent l'utilisation des antibiotiques ; etc.

... mais un protocole d'expertise qui cherche à les lever

C'est pour lever ces ignorances, ne serait-ce qu'en partie, que le groupe de travail a été composé de sorte à ce qu'une diversité d'expertises puisse s'exprimer et combler au maximum ces lacunes. Le protocole qui a été mis en œuvre a ainsi eu pour objectif d'établir un nouveau recensement des pratiques d'utilisation des antibiotiques, permettant de compléter les données disponibles, puis d'identifier, parmi ces pratiques, celles que l'on pouvait qualifier « à risque », au regard des connaissances disponibles sur les phénomènes d'antibiorésistance. Les deux chapitres suivants présentent les résultats de cette méthodologie singulière (chapitre 4 sur le recensement et chapitre 5 sur les pratiques à risque). Celle-ci se rapproche d'une méthode semi-quantitative visant à objectiver et articuler les connaissances pratiques des experts « praticiens » et des professionnels auditionnés avec celles des experts « scientifiques et techniques » et des données disponibles. On ne s'étend pas ici sur les avantages et les inconvénients de cette méthode qui est exposée ci-après, mais on notera que son efficacité repose en grande partie sur le mode de fonctionnement du groupe d'experts et les difficultés « protocolaires » auxquelles il doit faire face : représentativité et légitimité des divers points de vue ; division du travail scientifique et rédactionnel ; modes de mobilisation des différents savoirs et compétences ; maîtrise de la controverse et production du consensus ; organisation de la « collégialité » mais aussi de la « multiplexité » ; gestion du temps et prise en compte plus ou moins implicite du contexte politique et institutionnel ; etc. (Granjou et Barbier, 2010). Même si un tel protocole ne peut sans doute prétendre à lever l'intégralité des biais évoqués, il apporte néanmoins une importante plus-value au regard des multiples données existantes. La notion de « pratiques à risques » permet en effet de décrire de manière plus fine les formes concrètes d'utilisation du médicament en santé animale, en rapportant les connaissances fournies par les outils de suivi à l'expérience « de terrain » des experts « praticiens ». Finalement, dans la notion de « pratiques à risques », c'est davantage l'entrée par les « pratiques » (plutôt que par les « risques ») qui offre un regard plus précis sur les usages « réels » des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Nous voudrions par ailleurs insister sur deux problématiques latentes, qui se situent certes en dehors du périmètre de l'actuelle saisine, mais pourraient faire l'objet d'une réflexion plus approfondie dans les années à venir tant elles paraissent fondamentales en matière de gestion et d'évaluation des risques d'antibiorésistance. La première concerne la prise en compte des facteurs économiques et sociaux qui encadrent les pratiques d'utilisation des antibiotiques ; la seconde renvoie au mode de fonctionnement et à la finalité des outils de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance.

4.1.1.2 Intégrer les enjeux socioéconomiques et professionnels dans le travail d'expertise

La délicate prise en compte des facteurs économiques et sociaux

Les différents dispositifs de production de connaissances (suivi de la consommation d'antibiotiques et surveillance des bactéries résistantes) ne sont pas adaptés pour mesurer les facteurs économiques et sociaux qui président à l'utilisation des antibiotiques, si ce ne sont certaines enquêtes ponctuelles et localisées. Or, il paraît évident que ces éléments jouent un rôle non seulement sur l'existence (ou non) des risques d'antibiorésistance mais également sur l'efficacité des diverses mesures et recommandations que les décideurs pourront émettre. Qu'il s'agisse de la structure économique des filières et des marchés agro-alimentaires, du système de production lui-même, des relations socioéconomiques entre les acteurs du médicament, voire d'un ensemble de contraintes réglementaires, techniques et professionnelles qui pèsent sur les décisions des utilisateurs des antibiotiques, tous ces facteurs impactent ce que l'on pourrait appeler l'« organisation sociale du médicament vétérinaire » et, par conséquent, les pratiques à risques que les acteurs adoptent parfois. Si ces éléments ne sont pas essentiels à une évaluation quantitative du risque, ils le deviennent lorsqu'il s'agit de mener une évaluation qualitative, s'attachant à comprendre les raisons d'un mésusage et cherchant à identifier les leviers d'un changement de pratiques. D'ailleurs, bien qu'en dehors de l'actuelle saisine, certains de ces facteurs économiques et sociaux ont parfois « surgi » au cœur de l'expertise, notamment grâce à la connaissance du terrain des experts « praticiens », cela pose néanmoins la question d'une évaluation des risques qui n'intègre pas explicitement l'analyse socio-économique dans son périmètre et s'en remet sur ce point à des connaissances professionnelles implicites plutôt que disciplinaires. On peut ainsi raisonnablement supposer, qu'à l'avenir, l'apport des sciences sociales sur une question aussi complexe que l'utilisation des antibiotiques permettrait une évaluation plus transversale des risques.

Faire évoluer les dispositifs de production des connaissances

Concernant l'encadrement des pratiques d'utilisation des antibiotiques et l'accompagnement vers le changement pour les pratiques étant considérées comme « à risque », une réflexion pourrait être engagée sur les outils de suivi et de surveillance. On a évoqué en creux les formes d'ignorance que pouvaient produire ces dispositifs dans la mesure où un certain nombre d'informations (en particulier socio-économiques) sur les pratiques recensées n'étaient pas « mises en données ». Or, cette « organisation fortuite de l'ignorance » (Frickel S. et Vincent, 2007) découle en grande partie du fait que ces dispositifs, d'abord pensés dans une finalité de santé publique (évaluation des risques), reposent en réalité sur un ensemble de pratiques professionnelles qui relèvent avant tout d'une finalité clinique, à savoir prévenir et soigner les maladies animales. Ce constat n'est d'ailleurs pas propre au problème de l'antibiorésistance. Il s'agit au contraire d'une dimension inhérente à toute activité de surveillance que l'on retrouve par exemple dans le cas de l'ESB (Barbier, 2006), de la brucellose bovine (Bronner, 2013) ou encore pour les dispositifs qui concernent la santé des plantes (Prete, 2008) ou la santé humaine, en particulier la santé au travail (Jouzel et Dedieu, 2013). Dès lors se pose la question de repenser la finalité des outils de surveillance de telle sorte qu'ils permettent une meilleure articulation entre gestion et évaluation des risques, un meilleur couplage, en somme, entre les objectifs pratiques/cliniques sur lesquels ils reposent et les objectifs de santé publique qu'on leur assigne. A l'avenir, une réflexion sur le mode de production et de diffusion de telles connaissances pourrait non seulement contribuer à réduire les zones d'ignorances et d'incertitudes qui caractérisent encore la question de l'antibiorésistance, mais également servir à la fois à la gestion technico-économique et sanitaire d'une exploitation agricole, à une meilleure maîtrise de l'utilisation des antibiotiques au niveau des filières et des territoires, et, in fine, à l'évaluation des risques en matière de santé publique.

4.1.2 Méthode de recensement

Le recensement des pratiques d'antibiothérapie a été réalisé par le groupe de travail, d'une part sur la base des résultats d'enquêtes terrain réalisées par l'Anses dans les différentes filières animales et d'autre part, sur la base des connaissances des experts dans ce domaine et à partir d'auditions d'un grand nombre de représentants vétérinaires spécialisés dans les différentes espèces animales, dont la liste figure en début du présent rapport.

Ce recensement a été réalisé sur une période donnée de référence (2010-2011) et s'est appuyé en grande partie sur les informations recueillies des pratiques connues. En effet, hormis les rapports sur le suivi des ventes d'antibiotiques et les résultats des enquêtes de pharmaco-épidémiologie, publiés par l'ANMV et par les laboratoires de l'Anses, il ressort que très peu de données bibliographiques sont disponibles sur les modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

En l'absence d'enquêtes chiffrées sur les modalités d'utilisation des antibiotiques pour toutes les espèces animales ciblées par la saisine, les données de ce recensement sont essentiellement qualitatives.

Compte tenu des modalités de sa réalisation, ce recensement ne peut donc prétendre à une parfaite exhaustivité.

4.1.2.1 Les tableaux de recensement : un outil de travail pour le GT

Ce recensement a été dans un premier temps présenté sous forme de tableaux (Tableau 4) par espèce animale contenant les informations suivantes :

- ✓ L'espèce animale ;
- ✓ Le stade de production ;
- ✓ L'appareil ciblé par la pratique (respiratoire, digestif, systémique, etc.) ;
- ✓ Type de traitement (préventif, métaphylactique, curatif) ;
- ✓ La motivation du choix de l'antibiotique : traitement en première intention (ou probabiliste)⁵ ou en seconde intention⁶
- ✓ La voie d'administration (orale, parentérale, locale, intra-mammaire, autres) ;
- ✓ Les familles ou sous-familles d'antibiotiques ;
- ✓ La durée du traitement ;
- ✓ La fréquence d'utilisation.

Ces tableaux de recensement ont été réalisés dans l'objectif de constituer l'outil de travail du GT tout au long du traitement de la saisine. Ceux-ci ont notamment été utilisés pour l'évaluation des pratiques à risque par filière (cf chapitre 5).

⁵ Choix de traitement reposant sur des données épidémiologiques et cliniques

⁶ Choix de traitement reposant sur des données analytiques comme par exemple la mise en évidence de l'agent causal et l'établissement d'un antibiogramme

Tableau 4 : En-tête des tableaux de recensement des modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Stade de production	Noms des molécules	USAGE									Fréquence d'utilisation	critères de choix	alternatives	Commentaires libres
		Indication / Pathologie	Voie d'administration	Préventif	Métaphylaxie	Curatif	1 ^{ère} ou 2 ^{ème} intention (1 ou 2)	après examen clinique (rarement, svt, tjs)	recours à un antibiogramme (rarement, svt, ...)	Posologie				

Le renseignement systématique de ces tableaux pour toutes les espèces animales visées par l'autosaisine, par type de production, stade de production et par affection, a permis d'identifier, toutes espèces et toutes molécules rassemblées, 750 modalités d'utilisation d'antibiotiques (lignes de tableaux).

- Comme indiqué au chapitre 2, les **types de traitement** ont été définis par le Groupe de Travail de la manière suivante :
Préventif : traitement prophylactique appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour la maladie infectieuse. Le traitement préventif peut être individuel ou collectif ;
Métaphylactique : traitement des animaux cliniquement malades et des autres animaux d'un même groupe qui sont encore cliniquement sains mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades (EMEA, 2013) ;
Curatif : traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.
- Les **voies d'administration** ont été définies comme suit :
 - Prémélange médicamenteux : administration de l'antibiotique *via* l'aliment (PM) ;
 - Voie orale hors prémélange : administration de l'antibiotique par la bouche *via* l'eau de boisson, les *bolus*⁷, le top feeding⁸ ;
 - Voie locale : voie intramammaire, voie cutanée (pommades, spray, *etc.*), *in utero* ;
 - Voie parentérale : injection ;
 - Autres voies : administration de l'antibiotique *via* l'environnement proche des animaux (pulvérisation, nébulisation, poudre au nid, pédiluve, balnéation, *etc.*). Les cartographies précisent, lorsque cela est nécessaire, la nature de la - ou des - voies.
- Les **molécules d'antibiotiques ont été regroupées par famille**, en distinguant toutefois quelques sous-familles en raison de mécanismes d'antibiorésistance ou d'évolution de l'antibiorésistance différents (Tableau 5) :

Tableau 5 : Classification des molécules par famille ou sous-famille

Famille d'antibiotique ou sous-famille	Molécules citées dans le recensement (non exhaustif)
Aminoglycosides 1	Streptomycine, spectinomycine, dihydrostreptomycine
Aminoglycosides 2	Gentamicine, apramycine, néomycine, kanamycine
Bétalactamines 1	Pénicillines, amoxicilline, ampicilline cloxacilline, nafcilline
Bétalactamines 2	Céphalosporines 1-2 ^{ème} générations
Bétalactamines 3	Céphalosporines 3-4 ^{ème} générations
Quinolones	Fluméquine, acide oxolinique
Quinolones 2 ^{ème} et 3 ^{ème} générations	Fluoroquinolones
Lincosamides	
Macrolides 1	Spiramycine, tylosine, érythromycine
Macrolides 2	Tulathromycine, tilmicosine, gamithromycine, tylvalosine, tidiprosine
Autres Sulfamides	Sulfamides
Polypeptides	Bacitracine, colistine
Phénicolés	
Pleuromutilines	Tiamuline
Rifampicine	
Tétracyclines	Tétracycline, chlortétracycline, doxycycline, oxytétracycline
Triméthoprim-sulfamide (ou sulfamide-TMP)	

⁷ Grosse pilule que l'on administre à un animal par voie orale à l'aide d'un pistolet

⁸ Saupoudrage sur l'aliment de prémélange médicamenteux

Furanes	
Spécialités humaines	divers (nitro-imidazoles, etc.)

- **Durée du traitement** : le groupe de Travail s'est accordé pour entendre comme « traitement long » une durée d'administration de plus de 14 jours. L'objectif de cette précision était en effet d'identifier les traitements longue action ou les durées longues de traitement, tout en les distinguant des traitements par aliments médicamenteux (généralement de 2 semaines, correspondant à l'autonomie d'un silo d'aliment en élevage) ; ces traitements par aliments médicamenteux étant identifiés par ailleurs (voie d'administration).

Cette définition adoptée par le Groupe de Travail pour les besoins de l'évaluation se distingue d'une définition plus classique : en effet, au travers des AMM, les traitements courts habituels sont de l'ordre de 5 jours et ne dépassent pas une semaine. Ainsi, a contrario, le traitement long classique est d'une durée d'une semaine et plus.

- **Fréquence d'utilisation** : il a été demandé aux experts d'estimer qualitativement la fréquence d'utilisation, selon la grille suivante :
 - 'exceptionnel' → +
 - 'rare' → ++
 - 'occasionnel' → +++
 - 'fréquent' → ++++
 - 'très fréquent' → +++++

Cette estimation a été conduite par consensus d'experts au sein des sous-groupes d'espèces.

4.1.2.2 Les cartographies : une visualisation globale des usages par filière

Au-delà de l'objectif « outil de travail », le recensement effectué au travers du traitement de cette saisine a également fait l'objet d'une représentation graphique, sous forme de cartographie, permettant d'avoir une vision globale et générale des utilisations majoritaires recensées dans les différentes filières (*cf infra*).

Ainsi, ces cartographies ne prétendent pas à l'exhaustivité. Les pratiques plus occasionnelles mais néanmoins d'intérêt au regard du risque de développement d'antibiorésistances, ont été analysées et prises en compte dans les textes descriptifs accompagnant les cartographies.

En outre, ces cartographies ne reprennent pas l'ensemble des informations recueillies au cours du recensement pour chaque modalité d'utilisation, pour des raisons de lisibilité du graphique. Le type de traitement (préventif, métabolique, curatif) notamment n'y est pas précisé. Cette modalité fait l'objet d'une analyse approfondie lors de l'évaluation des modalités d'utilisation à risque, au chapitre 5.

Cette visualisation globale et synthétique a ensuite eu pour objet principal d'être mise en parallèle avec les résultats, sur 10 ans, des outils de suivi des ventes d'antibiotiques et de la résistance des pathogènes, voire des flores commensales lorsqu'une telle information était disponible. Les présentations suivantes illustrent ces éléments pour chaque filière (ou type d'animaux).

4.2 Filière avicole

4.2.1 Organisation de la filière

La majorité des informations de ce paragraphe est issue des données de l'ITAVI et du SCEES (source Agreste).

L'aviculture regroupe les productions de volailles de chair de différentes espèces : poulets, dindes, canards, pintades notamment, ainsi que la production d'œufs de consommation et de foie gras.

L'activité volailles de chair française figure au 1^{er} rang des pays européens avec environ 1850 milliers de tonnes annuellement produites, dont une forte proportion sous signe de qualité (23%). La viande de volaille est la seconde consommée en France avec 25 kg par personne et par an.

En 2012, la production de volailles de chair représentait 50 000 emplois directs répartis sur l'ensemble des maillons de la filière. Soixante couvoirs assurent la production de poussins mis en place dans les élevages (13 500 élevages de production) dont les animaux sont abattus dans les abattoirs (76 établissements contrôlés) puis transformés au sein des 400 entreprises nationales de découpe et transformation. L'alimentation des volailles est assurée par 340 usines d'alimentation animale.

Les filières avicoles sont organisées selon une pyramide (Anses, 2012). Un petit nombre de troupeaux de reproducteurs dits de « sélection », en haut de la pyramide, génère un nombre plus important de troupeaux dits de « multiplication », qui sont eux-mêmes à l'origine des troupeaux « de production », constitués de volailles de chair qui sont abattues pour la production de viande (filiales dinde ou *Gallus* chair), ou de poules pondeuses qui produisent les œufs de consommation. Seuls les étages de « sélection » et de « multiplication » contiennent des lots de reproducteurs qui produisent des œufs à couver (OAC)

Les poules pondeuses d'œufs de consommation ne sont pas considérées comme des volailles reproductrices, puisque les œufs pondus ne sont pas fertiles. Pour chaque troupeau de volailles reproductrices, on distingue la période dite de préonte (correspondant à la phase d'élevage des animaux jusqu'à la maturité sexuelle et l'entrée en ponte) et la phase dite de « ponte », durant laquelle sont produits les OAC.

Le mode principal d'élevage est dit « tout plein tout vide », les poussins âgés de quelques heures à 2 jours sont livrés simultanément dans un bâtiment d'élevage et constitueront un lot unique. Le départ pour l'abattoir peut être unique ou fractionné. A l'issue du départ de tous les animaux, il est procédé à l'enlèvement de la litière et au nettoyage et désinfection du matériel et du bâtiment, un vide sanitaire est pratiqué avant la remise en place de poussins.

L'élevage des volailles de chair « standard » est réalisé en France en bâtiments clos d'une surface moyenne de 1170 m² (Agreste, 2011). Ce type de production représente environ 30% des exploitations et regroupe les productions de poulets lourds (poulets destinés à la transformation vendus entre 40 et 50 jours), légers (poulets destinés à l'exportation de moins de 1,6 kg et 31 à 35 jours), standards (poulets vendus entre 37 et 44 jours), coquelets (poulets de 3 à 5 semaines) et certifiés CCP (poulets produits dans le cadre d'un cahier des charges, de 56 jours minimum) ; tandis que les productions de « qualité » regroupent les poulets avec accès à un parcours des productions plein air, Label Rouge (poulets de souches et cahier des charges particuliers de 81 jours au moins), bio, AOC et autres. La production de dindes de chair correspond pour plus de 80% du tonnage à une production de type standard (animaux de 91 jours pour les femelles et 105 jours pour les mâles), le tonnage complémentaire étant représenté par des productions de type certifiées, fermières et label (animaux de plus de 140 jours). La production de pintades de type standard (animaux de 77 jours) représente quant à elle deux tiers de la production de cette espèce, tandis que la production label (animaux de 98 jours) représente presque un tiers et la production certifiée quelques pourcents.

L'organisation nationale est structurée autour de quelques grands groupes qui intègrent complètement ou partiellement l'amont (aliments et poussins) et l'aval des filières (abattage, transformation). Les éleveurs détenteurs des exploitations agricoles sont à plus de 90% intégrés ou sous contrat coopératif. Les plannings (enlèvement des animaux en fin de production, mise en place des poussins) sont gérés par l'aval. L'appui technique est assuré par les organisations de production.

Au cours de la dernière décennie, une diminution de la production nationale a été enregistrée. L'excédent des échanges a enregistré un repli constant en raison d'une augmentation des

importations et d'une diminution des exportations, particulièrement vers les pays tiers. Corollaire de ce déclin d'activité, les investissements se sont ralentis, avec un vieillissement des outils de production.

L'activité ponte correspond à une production de 12,5 milliards d'œufs en 2012, réalisée au sein de 1700 élevages, par un cheptel de 48 millions de poules pondeuses dont 30% élevées en système alternatif (plein air, label rouge, biologique avec également accès à un parcours extérieur). La France se place ainsi au second rang européen des pays producteurs derrière l'Allemagne mais au 1^{er} rang des pays producteurs d'ovoproduits (56 établissements). Ces ovoproduits représentent plus d'un tiers de la consommation française qui s'élève à 210 œufs équivalents œufs coquilles par an et par personne.

4.2.2 Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

Chaque filière, représentée par des espèces différentes, possède ses pathogènes spécifiques notamment viraux ou parasitaires qui jouent souvent un rôle déterminant dans l'expression des maladies bactériennes.

Les pathogènes communs s'expriment différemment selon l'espèce et le maillon de la filière. Organisées en étages: sélection, multiplication, élevage de production, les filières volailles ont su gérer et parfois maîtriser certains pathogènes majeurs comme *Salmonella Gallinarum Pullorum* ou *Mycoplasma gallisepticum* avec des impacts déterminants sur l'économie de la filière et l'utilisation d'antibiotiques.

Parmi les pathogènes communs à plusieurs filières de volailles, à l'origine d'une part importante de l'utilisation des antibiotiques, on trouve *Escherichia coli* et *Mycoplasma* (autre que *gallisepticum*) pour les affections systémiques et respiratoires, et *Clostridium perfringens* pour les affections digestives.

- *Escherichia coli* est une entérobactérie qui, dans certaines conditions et pour certaines souches pathogènes, peut être à l'origine de formes septicémiques aiguës, d'omphalite chez les jeunes, d'ovarites ou d'arthrites chez les adultes, les sérotypes les plus fréquents étant O78K80, O2K1, O1K1. Le traitement repose sur l'utilisation de plusieurs familles d'antibiotiques dont le choix est souvent déterminé par la connaissance de l'épidémiologie de la bactérie dans l'élevage ou dans la filière et la réalisation d'antibiogrammes. La colistine, les quinolones et l'association triméthoprime-sulfamides sont les plus utilisés. On ne note cependant aucune baisse de sensibilité sur la colistine. La prévention repose sur la maîtrise des conditions d'élevage, des affections virales majeures et dans certains cas l'utilisation de vaccins ou d'autovaccins.
- Les mycoplasmes sont à l'origine de maladie respiratoire, articulaire ou génitale. *Mycoplasma gallisepticum* (MG), le plus pathogène est pratiquement éradiqué en France, *Mycoplasma synoviae* (MS) reste fréquent sur *Gallus gallus*, où l'infection est le plus souvent asymptomatique, hormis l'apparition récente d'une forme spécifique aux pondeuses avec fragilisation de l'apex de l'œuf. Chez la dinde, il provoque de la mortalité et des lésions articulaires à l'origine de cachexie. Le traitement repose sur l'utilisation séquentielle de cyclines et de macrolides. La prévention passe par la biosécurité, et l'utilisation de vaccins et d'autovaccins.
- Clostridioses : dans les phases de forte croissance, toute variation de l'ingestion alimentaire ou toute pression virale ou coccidienne peut provoquer un déséquilibre de la flore digestive au profit de *Clostridium perfringens* dont certaines souches produisent des toxines attaquant les muqueuses digestives. Le contrôle repose sur l'utilisation des bêta-lactamines de première génération et des macrolides. La prévention passe par la sécurisation des formules alimentaires, la gestion des transitions alimentaires et de l'ambiance, le contrôle des affections digestives intercurrentes. Il n'existe pas de vaccin autorisé en France.

Les filières Gallus sont de plus en plus impactées par *Enterococcus* :

- *Enterococcus faecalis* pour la filière ponte est la principale bactérie impliquée dans l'arthrite amyloïdienne. Le traitement repose sur l'utilisation des bêta-lactamines. La prévention passe par des mesures d'hygiène drastiques au couvoir notamment lors de l'injection du vaccin contre la maladie de Marek.
- *Enterococcus faecium* est de plus en plus impliqué dans les maladies articulaires du poulet de chair en association avec *Staphylococcus* et *Escherichia coli*. Le traitement repose sur l'utilisation des bêta-lactamines, la prévention passe par l'hygiène du couvoir et de l'élevage

et la gestion de l'ossification résultant de l'accroissement des masses musculaires pectorales.

La filière dinde est fortement impactée par *Ornithobacterium rhinotracheale* et les parasites flagellés :

- *Ornithobacterium rhinotracheale* est une bactérie gram négatif à l'origine de maladies respiratoires aiguës ou chroniques et parfois de téno-synovite conduisant à l'élimination des animaux. Le traitement fait appel aux macrolides et aux cyclines, la prévention aux mesures d'hygiène et aux autovaccins.
- Les pathologies digestives récurrentes provoquées par les parasites flagellés pour lesquels plus aucun traitement spécifique n'est autorisé participent au déséquilibre de la flore digestive et augmente l'utilisation d'antibiotiques à visée digestive sans toutefois supprimer l'impact de ces affections, avec une issue souvent fatale dans le cas de l'histomonose.

Les filières canard sont fortement impactées par *Pasteurella multocida* et *Riemerella* :

Ces deux bactéries provoquent des maladies respiratoires graves avec une mortalité importante. Le traitement repose sur l'usage des bêta-lactamines, des quinolones, des cyclines et des macrolides. La prévention passe par l'utilisation de vaccins pour *Pasteurella* et d'autovaccins pour *Riemerella*.

Le portage salmonellique chez les volailles

Si la pathologie liée à *S. Gallinarum Pullorum*, sérotype pathogène spécifique des filières *Gallus*, a pratiquement disparu des élevages, d'autres sérotypes ubiquistes tels *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*..., peuvent être présents dans le tractus digestif des animaux et ainsi sources de contamination des produits d'origine avicole, viandes et œufs. Ce portage est un portage sain, asymptomatique et les cas cliniques observables chez les poussins et les pigeons restent rares.

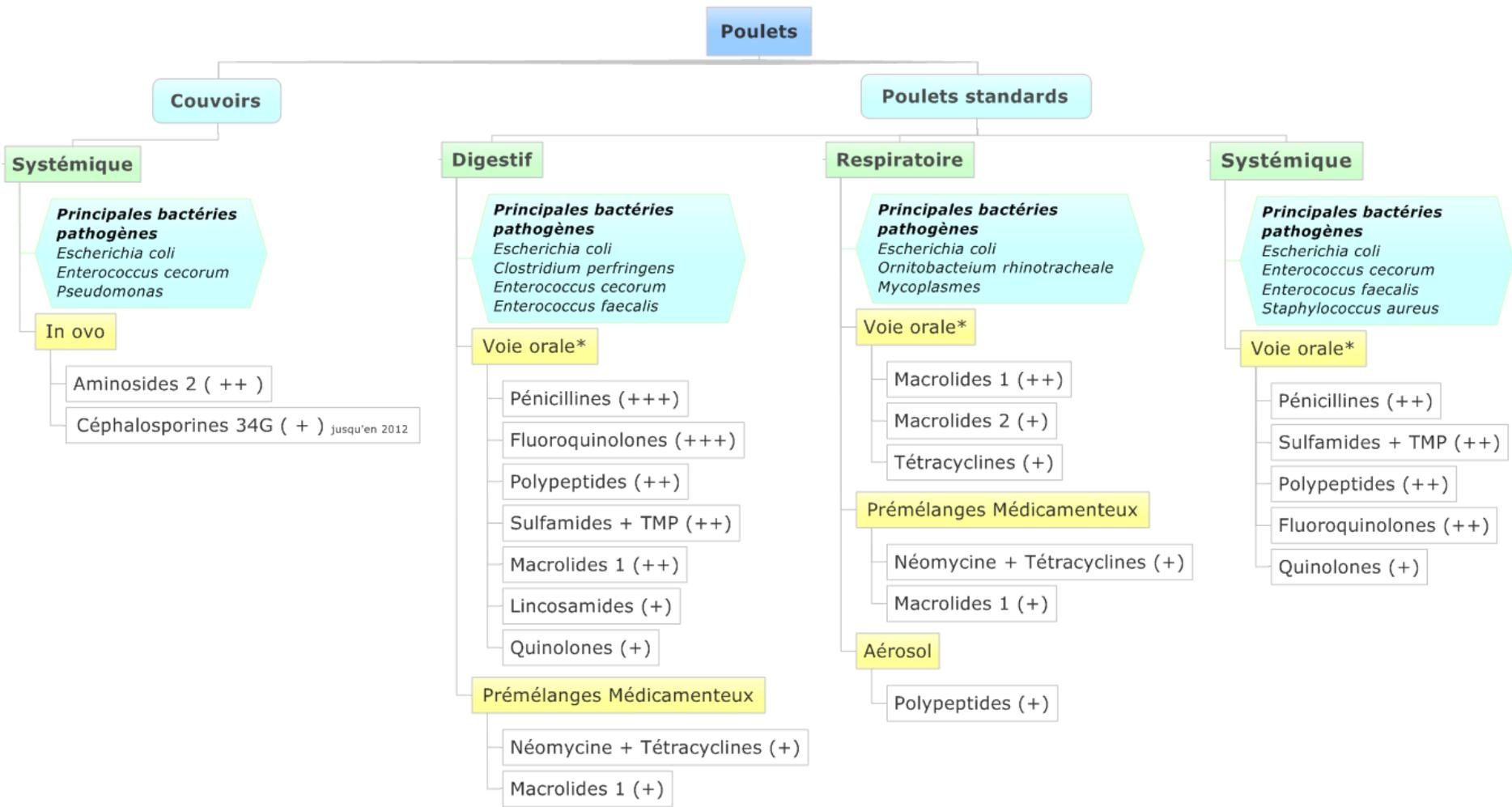
Des programmes de lutte au niveau des animaux reproducteurs ont été mis en place depuis environ deux décennies en France puis dans l'U.E afin de réduire ce portage. Ils sont basés sur le dépistage et l'élimination des animaux porteurs, ainsi que sur le traitement thermique de l'aliment pour éviter la contamination des élevages. Ces méthodes efficaces et réglementées ont conduit progressivement à un faible pourcentage d'animaux porteurs sains observé actuellement, notamment en France.

Ces méthodes de prophylaxie sanitaire ont exclu l'usage des antibiotiques, supprimant ainsi toute pression de sélection directe sur les salmonelles.

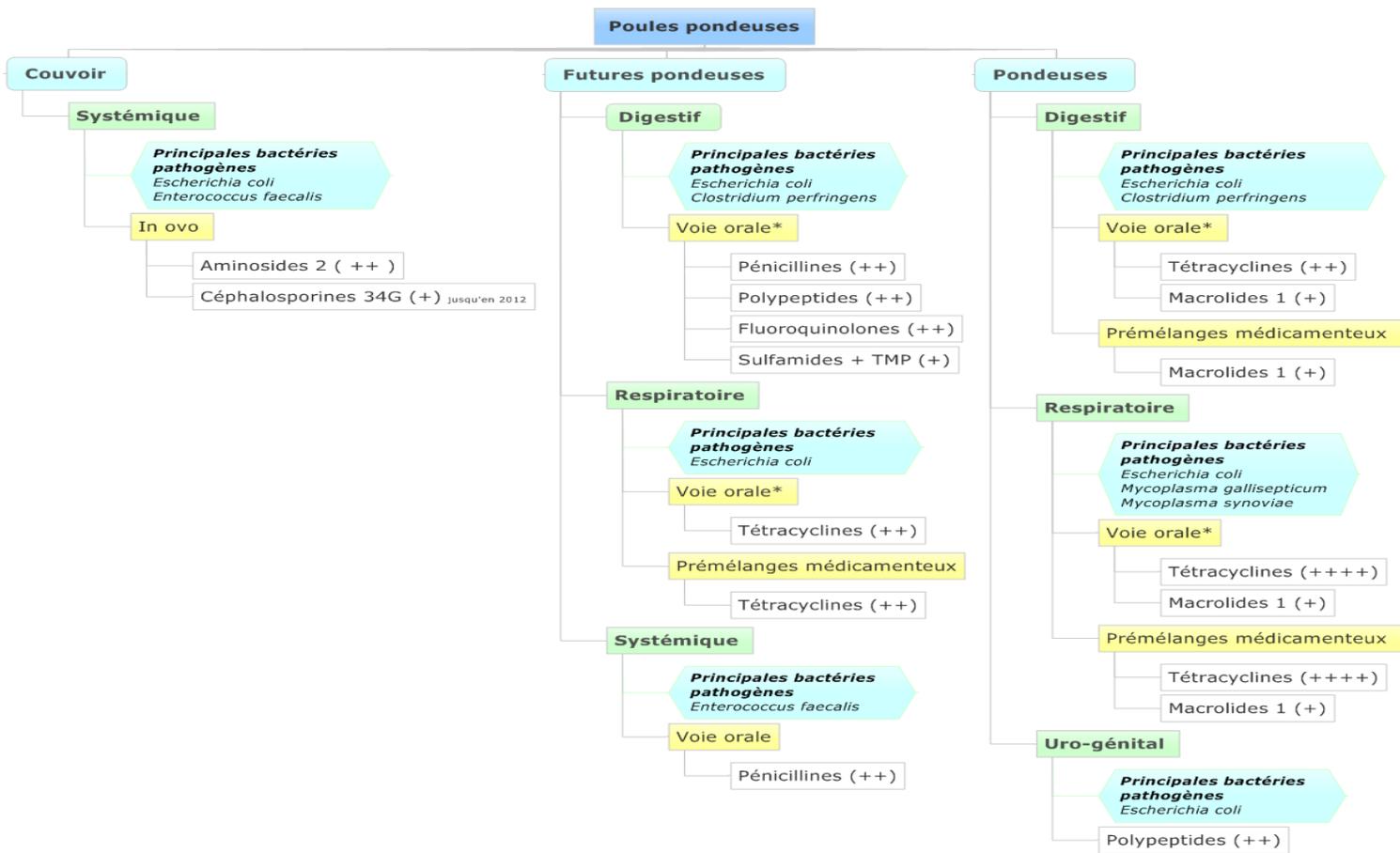
Les cartographies 1 à 4 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière avicole. Elles présentent une spécificité au regard des cartographies d'autres filières car elles précisent les principales bactéries pathogènes concernées par ces traitements. Cette possibilité vient du faible nombre de ces agents pathogènes dans les filières volailles, ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres filières.

Sur ces cartographies, la voie orale* regroupe les administrations *per os* autres que *via* les prémélanges médicamenteux.

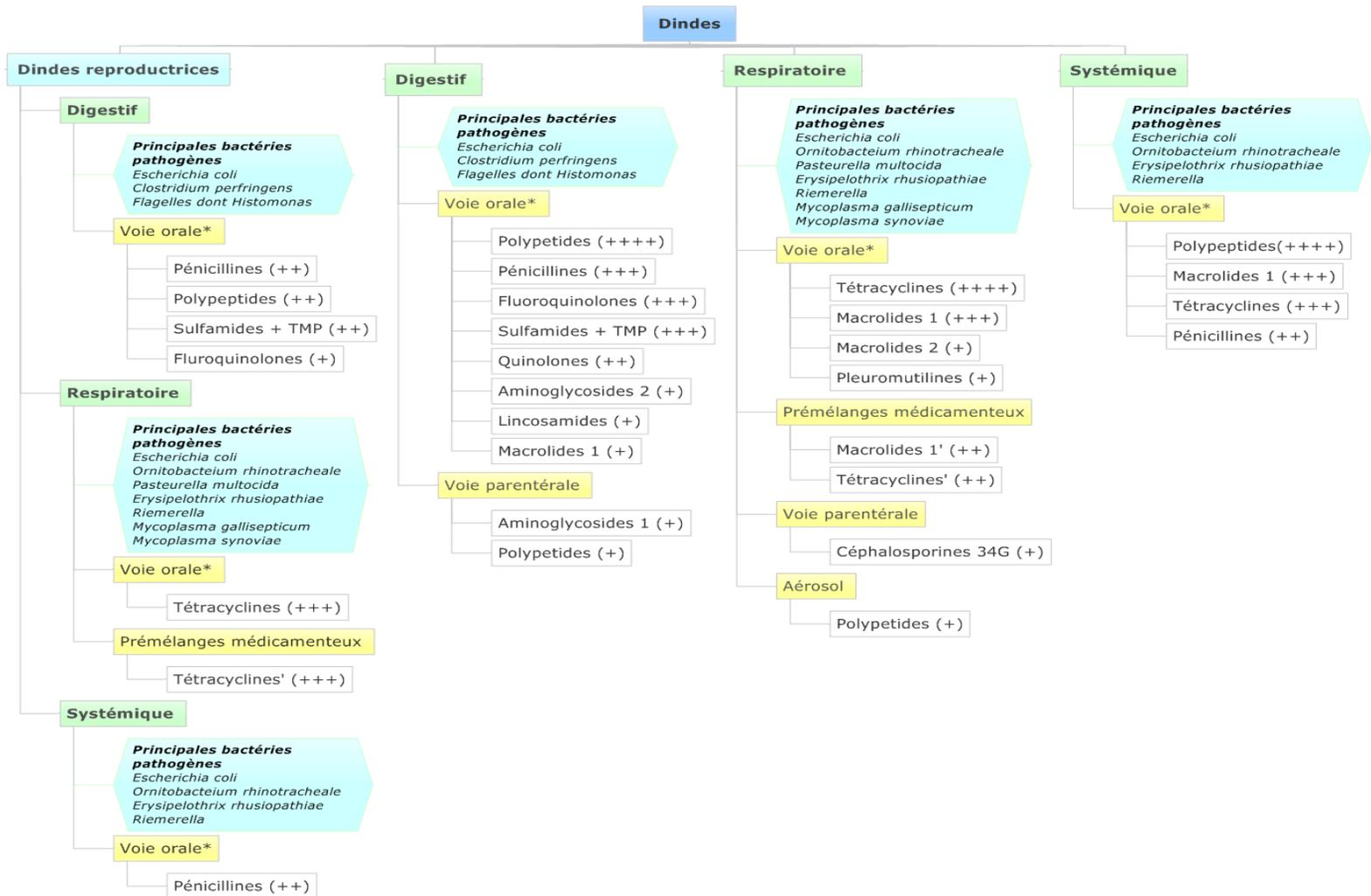
Cartographie 1: Poulets



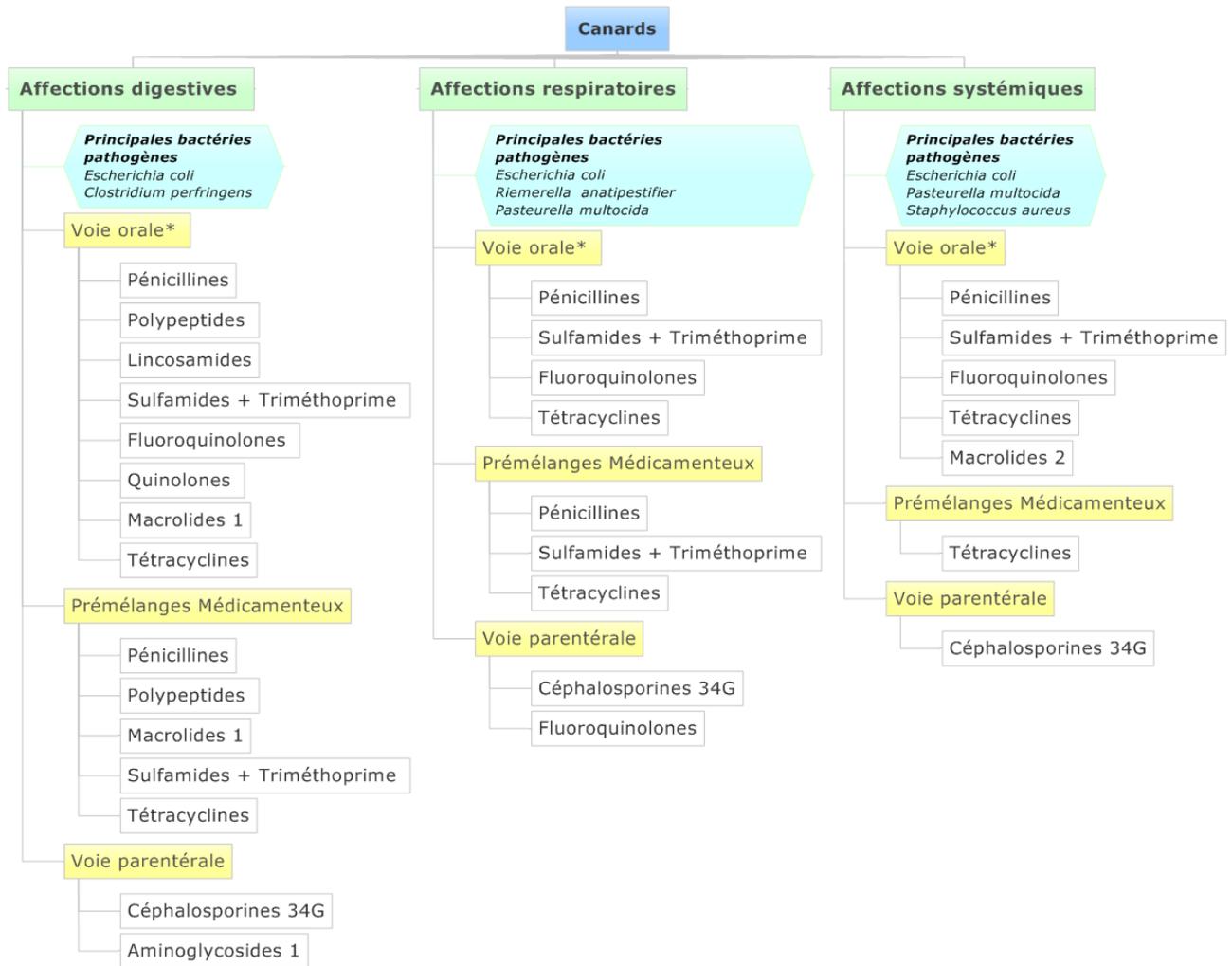
Cartographie 2 : Reproducteurs toutes productions et ponte d'œufs de consommation



Cartographie 3 : Dindes



Cartographie 4 : Espèce canard*



*Le Groupe d'experts disposait d'une expertise limitée sur la filière canard gras. Il ne lui a pas été possible d'être plus précis sur cette filière qui pourrait faire l'objet d'une étude plus approfondie en tenant compte des recommandations du présent rapport.

4.2.3 Evolution des ventes d'antibiotiques en volailles sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

En 2012, les volailles sont traitées essentiellement avec des polypeptides et des tétracyclines, viennent ensuite les traitements à base de pénicillines, de sulfamides et triméthoprime.

Les volailles sont rarement traitées par voie parentérale, les traitements sont principalement collectifs et administrés par l'aliment ou l'eau de boisson.

Sur les 5 dernières années, les traitements à base de fluoroquinolones, de pénicillines, de polypeptides, de sulfamides et triméthoprime ont augmenté. Les traitements avec les autres familles ont diminué.

Compte tenu des variations de la masse de volailles potentiellement consommatrices d'antibiotiques, l'exposition des volailles aux antibiotiques a augmenté de 48,3% sur les 14 années de suivi, mais elle a diminué de 4,9% sur les 5 dernières années et de 5,6% entre 2011 et 2012.

L'exposition des volailles aux fluoroquinolones a augmenté de 54% sur les 14 années de suivi, de 10,6% sur les 5 dernières années et a diminué de 8,8% entre 2010 et 2011 (Figure 12).

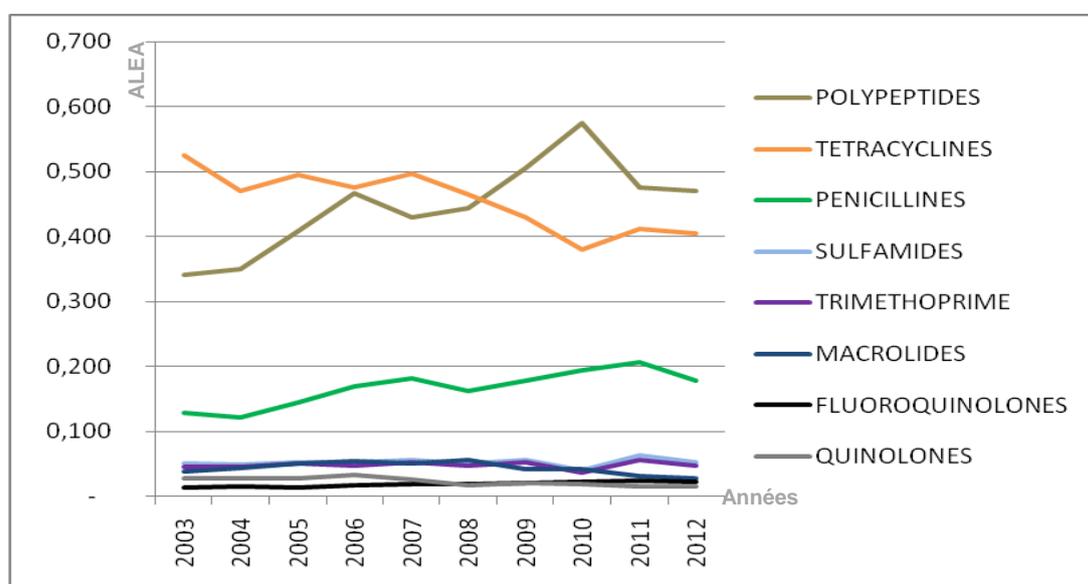


Figure 12 : Evolution de l'exposition des volailles aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.2.4 Principales résistances aux antibiotiques

Entre 2003 et 2012, 40110 antibiogrammes relatifs aux volailles ont été enregistrés par l'Anses via le réseau Résapath. Ils ont été transmis par 61 laboratoires, dont dix représentaient 92% des données. Parmi la volaille, le groupe des poules pondeuses et des poulets de chair (*Gallus gallus*) ainsi que la dinde représentent la majorité des antibiogrammes réalisés avec respectivement 43% et 35% des données.

4.2.4.1 *E. coli*

Chez ces espèces animales, *E. coli* a fait l'objet de la majorité des antibiogrammes : 79% chez *Gallus gallus* ainsi que chez la dinde. L'analyse de l'évolution de l'antibiorésistance de cette bactérie a été réalisée pour les antibiotiques les plus fréquemment testés : l'amoxicilline, le ceftiofur, la néomycine, la gentamicine, l'acide oxolinique, la fluméquine, l'enrofloxacin, la tétracycline et l'association triméthoprime-sulfamide. La Figure 13 et la Figure 14 présentent les proportions d'*E. coli* sensibles aux différents antibiotiques précités.

Entre 2003 et 2010, les analyses statistiques (Chi-2 de tendance, $p < 0,05$) ont mis en évidence une diminution de la proportion des *E. coli* sensibles à l'ensemble de ces antibiotiques, à l'exception de la gentamicine pour *Gallus gallus*, de la tétracycline pour la dinde et, pour ces deux espèces, de la néomycine et de l'association triméthoprime-sulfamide. Cette diminution était particulièrement marquée pour le ceftiofur (céphalosporine de 3^{ème} génération) chez *Gallus gallus* : de 94% en 2008 (n = 793) à 88% 2009 (n = 1612) puis 78% en 2010 (n = 1890). Parmi 149 souches non sensibles au ceftiofur analysées à l'Anses, 82% possédaient un gène codant pour une bêta-lactamase à spectre étendu CTX-M du groupe 1 (cf 2.4.2.1).

Pour les antibiotiques vis-à-vis desquels les taux d'*E. coli* sensibles ont diminué entre 2003 et 2010, les données 2011 et 2012 montrent une inversion de tendance, que ce soit chez *Gallus gallus* ou chez la dinde, ce qui doit être considéré comme un résultat positif (Anses, 2013b). Seule la néomycine testée vis-à-vis des *E. coli* isolés chez la dinde échappe à ce constat.

Les données de l'année 2013 seront particulièrement importantes pour confirmer l'évolution vers la récupération de sensibilité, notamment pour *Gallus gallus* où la très forte augmentation du nombre d'antibiogrammes sur la période étudiée (+262%, n=593 à 2856) pourrait partiellement influencer les taux de souches sensibles.

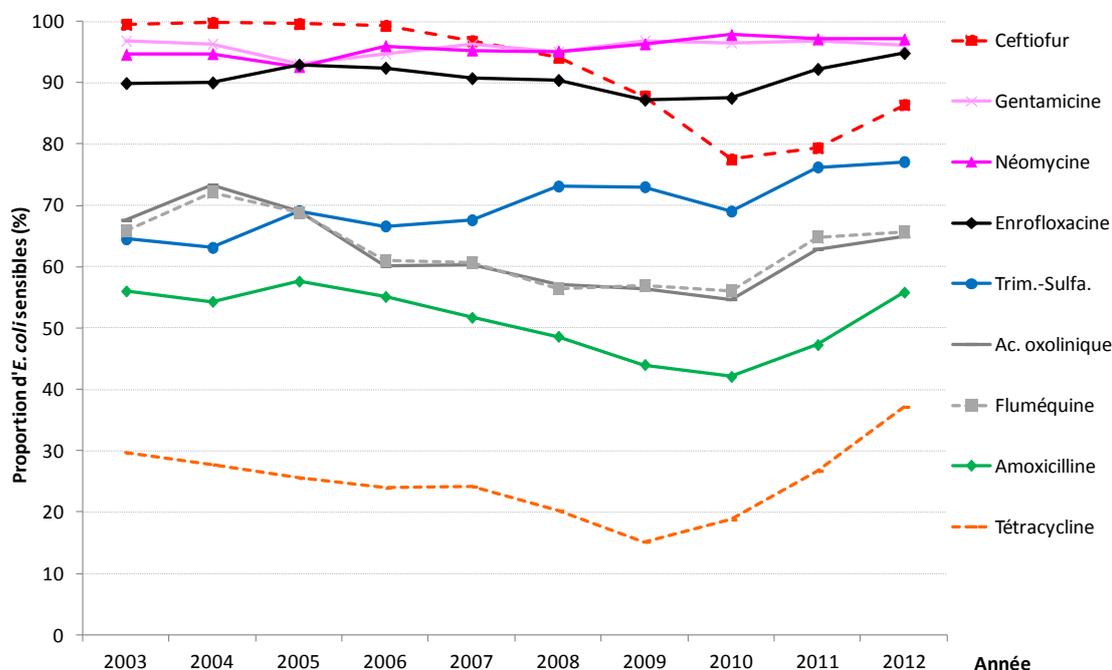


Figure 13 : Evolution de la proportion des *E. coli* sensibles aux antibiotiques les plus fréquemment testés dans les antibiogrammes chez *Gallus gallus*, tout âges et infections confondus (Données Résapath)

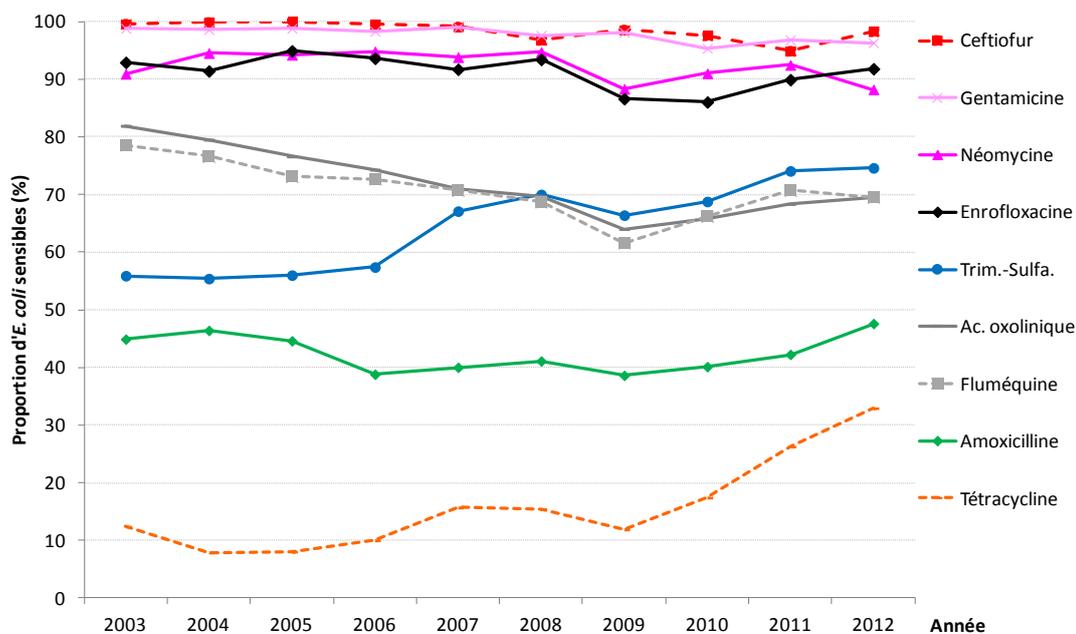


Figure 14 : Evolution de la proportion de *E. coli* sensibles aux antibiotiques les plus fréquemment testés dans les antibiogrammes chez la dinde, tous âges et infections confondus (Données Résapath)

4.2.4.2 Autres bactéries

Les autres bactéries qui font l'objet d'antibiogrammes sont peu représentées en comparaison à *E. coli*. Ainsi chez *Gallus gallus*, parmi les données colligées par le Résapath, les deux espèces bactériennes qui suivent quantitativement *E. coli* en 2012 sont *S. aureus* (4% des antibiogrammes) et *Enterococcus cecorum* (2%). Chez la dinde, c'est *Ornithobacterium rhinotracheale* qui arrive en seconde position (5%). *Pasteurella multocida*, autre bactérie d'intérêt en pathologie infectieuse animale, ne fait l'objet que de très peu d'antibiogrammes pour ces productions avicoles majeures puisque, pour chacune d'entre elles, moins de 30 isolats ont été enregistrés par le Résapath en 2012.

4.2.4.3 *Gallus gallus* et *S. aureus*

Plus de 96% des isolats de *S. aureus* provenant de poules et poulets sont sensibles à la néomycine, la gentamicine ou à l'association triméthoprim-sulfamide. Plus de 86% des *S. aureus* sont sensibles aux antibiotiques de la famille des macrolides-lincosamides et une majorité (76%) reste sensible à la pénicilline G. Parmi les 149 souches de *S. aureus* testées vis-à-vis de la céfoxitine, indicatrice de la présence possible du gène *mecA* (mécicillino-résistance : SARM), 3% ont été retrouvés intermédiaires ou résistants (Tableau 6).

Tableau 6 : Sensibilité (% S) de *Staphylococcus aureus* (N = 285) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez *Gallus gallus* en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Pénicilline G	101	76
Céfoxitine	149	97
Néomycine	180	99
Gentamicine 10 UI	198	96
Tétracycline	228	54
Erythromycine	230	88
Spiramycine	210	91
Lincomycine	232	86
Tylosine	180	93
Tiamuline	190	97
Enrofloxacin	284	89
Triméthoprim-Sulfamides	242	99

4.2.4.4 *Gallus gallus* et *E. cecorum*

La quasi-totalité des *E. cecorum* est sensible à l'amoxicilline. La famille des macrolides-lincosamides est en revanche moins fréquemment active avec 47% d'isolats sensibles. Seulement 7% des *E. cecorum* sont sensibles à la tétracycline (Tableau 7).

Tableau 7 : Sensibilité (% S) d'*Enterococcus cecorum* (N = 162) aux antibiotiques les plus fréquemment testés dans les antibiogrammes chez *Gallus gallus* en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Amoxicilline	161	98
Tétracycline	126	6
Erythromycine	121	47
Lincomycine	121	47
Triméthoprim-Sulfamides	137	72

4.3 Filière porcine

4.3.1 Organisation de la filière

La production porcine française, 7^{ème} en volume en Europe, est relativement stable, fluctuant faiblement autour de 2,3 millions de tonnes. Cette stabilité masque en fait une réduction du nombre d'animaux, aussi bien des truies que des porcs charcutiers, car il est compensé par l'amélioration de la prolificité des truies, qui produisent davantage de porcelets et par l'alourdissement du poids des carcasses. La consommation est un peu inférieure à la moyenne européenne avec 2,2 millions de tonnes. Elle est globalement stable, avec une tendance à la réduction de la consommation par habitant, qui est passée de 34,5 kg en 1980 à 33,8 kg en 2010 (Calvar, 2009). Les importations et les exportations sont peu significatives, bien qu'économiquement intéressantes, de l'ordre de 600 000 tonnes pour les premières, 740 000 pour les secondes, essentiellement sous forme de carcasses et pièces de boucherie.

Le cheptel français est le 3^{ème} d'Europe, avec 14 millions de têtes, loin derrière l'Allemagne (près de 27 millions) et l'Espagne (près de 26 millions). La production est très majoritairement localisée dans le grand ouest, qui totalise 70% du cheptel national, dont 58% en Bretagne et 12% dans les Pays de la Loire. Les autres grands bassins de production européens sont localisés en Europe du Nord (Pays Bas, Danemark, Basse Saxe, Flandres), ainsi qu'en Espagne (Catalogne).

L'organisation des élevages français est majoritairement de type « naisseur engraisseur », ce type de production représentant 83% des truies et 62% des porcs charcutiers (données IFIP 2007⁹), avec une taille moyenne de 164 truies présentes. Ce sont des entreprises familiales, de plus en plus organisées sous forme sociétaire, assurant une meilleure protection à l'exploitant en cas de difficulté financière et facilitant la transmission des biens (Massabie et Martin Houssard, 2010). Particularité française, la plupart des élevages adhère à un groupement de producteurs qui leur assure une plage plus ou moins large de services : mise en marché des porcs charcutiers, conseils techniques, fourniture de l'aliment, des reproducteurs, voire d'une partie des médicaments, etc.

La taille moyenne des élevages augmente depuis quelques années, l'élevage de moins de 100 truies ne permettant pas à une famille de vivre de ce seul revenu, en production conventionnelle. Soit par regroupement, soit par extension, la taille des élevages s'établit aujourd'hui autour d'un effectif de 200 truies, qui permet de faire vivre deux personnes et de dégager du temps libre par l'embauche d'un salarié.

Cette restructuration fait aussi émerger des structures plus importantes, souvent par la reprise de petites structures lorsque les propriétaires cessent leur activité et ne trouvent pas de repreneurs, car il est très difficile d'obtenir des autorisations administratives d'extension. C'est ainsi que depuis 2005, seuls les élevages de plus de 500 truies voient leur nombre et leurs cheptels augmenter. Il leur est en effet plus facile d'assumer les investissements nécessaires à la mise aux normes, en particulier pour le traitement du lisier et la rénovation du logement des truies.

Cette évolution s'accompagne de plus en plus d'une séparation des sites de « naissance » (maternité) et d'engraissement : des engraisseurs s'associent pour construire une maternité collective de plusieurs centaines de truies et sécuriser leur approvisionnement en porcelets présentant de bonnes garanties sanitaires.

Les engraisseurs représentent le tiers des élevages. Une autre spécificité française est que la structure familiale reste très forte, avec un financement quasi-exclusif par des capitaux familiaux. Cette situation est très différente de ce qui existe dans les autres pays producteurs, en Amérique, en Asie, mais aussi en Europe où se développent des élevages en multi-sites hébergeant plusieurs milliers de truies, financés par de grosses sociétés, voire des fonds de pension. On constate depuis 2001 une croissance du nombre d'élevages fabriquant l'aliment à la ferme, qui concerne désormais 31% des places de truies et 29% des places de porcs à l'engraissement.

A côté de ces élevages organisés, les productions alternatives de « Porc Label Rouge » et « Porc Bio » se développent régulièrement (Calvar, 2009). La proportion de ces productions reste faible :

- les Porcs Label Rouge ne représentant que 3,5% de la production porcine française, pour 40% localisée en Bretagne, les deux autres régions productrices étant l'Aquitaine et le Limousin. Néanmoins, cette production a bondi en deux ans, passant de 300 000 têtes en 2005 à 750 000 à partir de 2007. Elle représente 1% du marché de la charcuterie-salaison.

⁹ Dernier recensement disponible, source IFIP.

Parallèlement, l'organisation de ces élevages évolue : 80% des élevages « Label » sont actuellement en bâtiment alors que les élevages plein air et sur paille n'en représentent chacun que 10%. En 2005, les trois types d'élevage étaient équitablement représentés.

- la production issue de l'agriculture biologique représente 0,4% du cheptel reproducteur, avec 5 000 truies réparties dans 251 élevages. La production a fortement augmenté en 2006 et 2007 (+17%) mais se tasse depuis. Les élevages sont de petites structures, avec des effectifs inférieurs en moyenne à 20 truies. Dans les grosses régions productrices, respectivement les Pays de la Loire (22% de la production nationale) et la Bretagne (15%), les effectifs sont un peu supérieurs, la taille moyenne des troupeaux se situant respectivement aux alentours de 40 et 25 truies.

En outre, de nombreux groupements de producteurs, d'abatteurs et de distributeurs ont établi des cahiers des charges en vue d'obtenir la certification de conformité pour leurs produits (CCP) : en février 2011, selon l'inventaire du ministère de l'agriculture, il en existait 6 pour des porcs, 29 pour de la viande de porc, 2 pour des truies et 4 pour de la viande de coche, et 12 pour de la charcuterie (dont 3 pour du jambon sec) (CGAAER, 2012).

Toutes productions confondues, la production française peut être considérée comme très performante, à la fois en termes de nombre de porcs produits par portée, mais aussi de croissance et de qualité de la viande. Le coût alimentaire qui représente 60% du prix de revient en moyenne est le premier poste de dépense. Il a atteint un pic de près de 68% en 2008, pour redescendre sensiblement depuis mais reste toujours le premier poste pesant sur le prix de revient. Les dépenses de santé tendent à diminuer, avec une augmentation de la part des vaccins et une réduction des anti-infectieux (0,41 euros pour 100 kg de carcasse) (Correge *et al.*, 2012). L'abattage est concentré sur les zones de forte production, pour réduire les frais de transport et rationaliser la transformation.

Avec 34 kg par an et par habitant, le porc est la première viande consommée en France. Les trois quarts étant dégustés sous la forme de produits de charcuterie, un quart sous la forme de viande fraîche¹⁰. La charcuterie compte plus de 400 produits différents (rillettes, andouille, boudin, jambon sec ou à l'os, petit salé...).

Cette filière emploie environ 106 000 personnes, en emplois directs et indirects, dont : éleveurs (13 000 emplois), aliment du bétail, groupements de producteurs et autres services (6 400 emplois), abattage-découpe et salaisons (54 000 emplois), distribution spécialisée et part dévolue au porc dans la grande distribution (33 000 emplois) (IFIP et INAPORC communications personnelles). Pour la seule Bretagne, la filière porcine représente 30670 emplois directs. (CRAB, 2011).

4.3.2 Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

Prises sous l'angle de leur impact sur le nécessaire recours aux antibiotiques, les maladies infectieuses du porc, essentiellement bactériennes, peuvent être inventoriées par stade physiologique. En effet, le choix des traitements, à la fois en termes de molécule et de voie d'administration, dépend largement de l'âge des animaux. Les infections virales et les infestations parasitaires pourront être mentionnées pour mémoire du fait de leur effet potentialisateur sur les infections bactériennes.

4.3.2.1 La truie

- *Appareil urogénital*

Les infections urogénitales sont très fréquentes et pèsent lourdement sur la reproduction. Elles débutent en général par une infection vulvaire et vaginale à partir des souillures de l'environnement : souches banales d'*Escherichia coli* le plus souvent, *Trueperella pyogenes* (anciennement *Arcanobacterium pyogenes*), *Proteus*, entérocoques... Ces infections nécessitent un traitement local et général sur environ 15% des truies à la mise-bas pour éviter des métrites et des infertilités ultérieures. Elles se compliquent souvent d'une infection urinaire ascendante et provoquent des cystites banales qui ne doivent cependant pas être négligées car elles peuvent induire des néphrites et pyélonéphrites. Le diagnostic est précisé par l'analyse d'urine, en particulier la mise en évidence de nitrites qui peut se faire dans l'élevage sans examen complémentaire et doit déclencher des

¹⁰ <http://www.leporc.com/economie/consommation.html> (consulté le 16 décembre 2013)

mesures préventives et curatives appropriées. Le plus souvent, une amélioration de l'hygiène du sol, l'acidification de l'urine par le biais de l'alimentation, l'ajustement de la consommation d'eau permettent de contrôler la situation. Les cas plus graves nécessitent le recours à l'antibiothérapie.

L'infection bactérienne spécifique qui mérite sans doute la plus grande attention est la leptospirose. Provoquée par la consommation d'eau ou d'aliments souillés par un des différents sérovars pathogènes de bactéries du genre *Leptospira*, elle peut provoquer des retours en chaleurs, des avortements à différents stades de gestation ou des métrites. C'est une infection enzootique qui persiste dans les élevages car le réservoir naturel est régulièrement enrichi à la fois par les rongeurs et les porcins eux-mêmes. La confirmation du diagnostic est difficile et elle est sans doute sous-évaluée. Elle nécessite des traitements anti-infectieux réguliers, le plus souvent des tétracyclines par voie orale, à posologie élevée et pendant au moins une semaine qui permettent de contrôler les manifestations cliniques sans supprimer le portage. Il n'existe pas de vaccin disponible en France.

La brucellose à *Brucella suis* provoque des avortements mais elle est très rare, hormis dans les élevages plein-air susceptibles d'être contaminés par les sangliers. C'est une zoonose. La maladie appartient à la liste des maladies de catégorie 2. La réglementation prévoit l'élimination (dans les 30 jours pour les reproducteurs, après engraissement éventuel pour les autres sujets) du troupeau.

Le rouget, dû à *Erysipelothrix rhusiopathiae*, une bactérie très répandue dans l'environnement, qui provoque des septicémies accompagnées d'une fièvre intense et des avortements. L'infection déclarée répond très bien à l'antibiothérapie, mais est surtout prévenue par la vaccination systématique des truies dès la mise à la reproduction.

- *Appareil respiratoire*

Les infections respiratoires bactériennes sont relativement rares chez la truie, et compliquent souvent une infection virale aiguë, en particulier par un virus grippal (N1N1, H2N3, H1N2). Dans la plupart des cas, la bactérie en cause est *Pasteurella multocida*, qui provoque l'apparition de lésions de broncho-pneumonie plus ou moins étendues, localisées sur les parties craniales des poumons. La cochette future reproductrice mérite une mention particulière car elle est mal immunisée lorsqu'elle est introduite dans un troupeau conventionnel de statut microbien différent de son troupeau d'origine et peut présenter des manifestations assez sévères, dues à des bactéries beaucoup plus souvent impliquées chez le porcelet, sur lesquelles nous reviendrons (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, etc.). Le choix du traitement doit bien évidemment être adapté à la bactérie en cause, administré par voie orale ou, de préférence, parentérale : macrolide pour les mycoplasmes, amoxicilline ou sulfamides-triméthoprime pour *Actinobacillus* et/ou *Haemophilus*, tétracyclines ou sulfamides-triméthoprime pour *Pasteurella*.

- *Appareil locomoteur*

Les arthrites sont classiques et peuvent être dues à une infection spécifique par *Mycoplasma hyosynoviae*, nécessitant une antibiothérapie individuelle parentérale à l'aide d'un macrolide ou apparenté (tiamuline), ou à des infections non spécifiques consécutives à des lésions cutanées ou des ulcères de la sole, qui feront aussi l'objet d'un traitement individuel parentéral, mais avec un antibiotique à large spectre.

4.3.2.2 Le porcelet sous la mère

- *Appareil digestif*

Chez le porcelet sous la mère, on rencontre surtout des **entérites**, d'autant plus graves qu'elles sont plus précoces puisque le porcelet se défend très mal contre la déshydratation et la sous-nutrition. Les entérites bactériennes les plus fréquentes sont dues à des colibacilles pathogènes pourvus de facteurs d'attachement (F5, F6, 987p, F41) et produisant des entérotoxines. A leur côté, peuvent intervenir des bactéries à Gram positif, *Clostridium perfringens* type A toxinogènes, *Clostridium difficile* et *Enterococcus durans*, *hirae* ou *villorum*. Ces infections diffèrent peu cliniquement, mais leur sensibilité aux antibiotiques est très différente et peut conduire à des échecs thérapeutiques. La

vaccination des truies protège très efficacement le porcelet par l'intermédiaire du colostrum mais les vaccins disponibles ne concernent qu'*Escherichia coli* et *Clostridium perfringens*.

Les infestations parasitaires provoquent des diarrhées faiblement contagieuses, souvent bénignes, mais à l'origine de retards de croissance. La plus fréquente est la **coccidiose**, qui survient vers l'âge de 10 jours et se traduit par une diarrhée de consistance et de couleur « mayonnaise ». Il est important de la diagnostiquer car le traitement est spécifique (toltrazuril). Le recours aux antibiotiques est totalement inutile, voire dangereux du fait de la sélection de bactéries résistantes.

- *Appareil locomoteur*

Les autres infections fréquentes à ce stade de l'élevage sont les **arthrites**. Elles sont dues à des infections diverses où prédominent divers sérotypes de streptocoques et de staphylocoques et leur cause primaire se trouve dans des fautes d'hygiène lors des interventions banales : injections de fer, coupe des dents, des queues, castration. Elles peuvent être également liées à des infections ombilicales, à des morsures et à des excoriations sur les aspérités du sol et du matériel. Une stricte hygiène des locaux et des interventions permettent de les éviter. Dans les élevages vétustes, des injections préventives d'un antibiotique à large spectre sont réalisées afin de limiter le développement ultérieur de lésions graves, incurables et très douloureuses pour les animaux.

- *Dermatologie*

Staphylococcus hyicus, agent de l'**épidermite exsudative**, provoque une atteinte cutanée superficielle généralisée, le plus souvent sous forme de cas isolés. Elle peut être préoccupante par son caractère répétitif dans certains élevages et nécessiter un traitement antibiotique, de préférence après réalisation d'un antibiogramme car cette bactérie est parfois très résistante. Dans tous les cas une hygiène stricte est indispensable.

4.3.2.3 Le sevrage et le post-sevrage

- *Appareil digestif*

Les infections dominantes sont là encore les infections colibacillaires, avec deux formes cliniques : la forme entéritique et la maladie de l'œdème, qui peuvent d'ailleurs coexister dans le même élevage. Les sérotypes sont différents de ceux qui sont rencontrés en maternité, mais les souches sont elles aussi porteuses de facteurs d'attachement : F104, F18, et produisent des entérotoxines et une vérotoxine dans le cas de la maladie de l'œdème.

Il n'est pas possible de vacciner contre les colibacilloses du sevrage. Le contrôle des colibacilloses s'appuie sur des mesures diététiques et sur l'application de mesures d'hygiène rigoureuses. Dans une majorité de cas, malgré la correction de différents facteurs favorisants, la sévérité et l'incidence élevée de la maladie imposent la mise en place de traitements préventifs. Un antibiotique par voie orale (le plus souvent colistine, parfois aminosides) après le sevrage ou après la transition alimentaire 1^{er}-2^{ème} âge, *via* l'aliment ou l'eau de boisson est prescrit.

Lorsque la situation est plus complexe, d'autres molécules doivent être utilisées, sur la base d'un examen bactériologique et d'un antibiogramme. Le choix de l'antibiotique sera conditionné par les données de l'antibiogramme mais aussi par les propriétés pharmacocinétiques, le mode d'administration et la tolérance locale et générale de la spécialité (Anses, 2013a).

A noter que de nombreux pays européens peuvent utiliser l'oxyde de zinc en prévention dans l'aliment de sevrage, ce qui n'est pas le cas en France.

- *Systémique*

La streptococcie chez le porcelet au sevrage est due à l'un des nombreux sérotypes pathogènes de *Streptococcus suis* : parmi 35 types capsulaires, les plus fréquents sont les types 1 à 8, le 2 étant le plus souvent isolé en France. On trouve aussi le 1 sur les porcelets et le 9 dans des cas d'arthrites.

En post-sevrage, deux formes cliniques peuvent être rencontrées : une forme septicémique, et une forme nerveuse évoluant rapidement vers la mort si on n'intervient pas très rapidement. La mortalité préoccupante dans certains élevages est en général de l'ordre de 5%, et réapparaît régulièrement quelques semaines après le sevrage.

4.3.2.4 L'engraissement

- *Appareil digestif*

Les infections digestives sont fréquentes, mais *Escherichia coli* n'est que rarement en cause et ne provoque pas de troubles aussi graves qu'en maternité et en post-sevrage. On rencontrera surtout *Lawsonia intracellularis*, l'agent du « complexe adénomatose intestinale » et des spirochètes. *Lawsonia intracellularis* est sensible aux macrolides par voie orale, les formes aiguës nécessitant un traitement individuel par voie parentérale. Il existe un vaccin, administré par voie orale au moment du sevrage. Il est très efficace, à condition de ne pas donner en même temps un traitement antibiotique par la même voie.

Les spirochètoses sont dues à deux sortes de spirochètes : *Brachyspira pilosicoli*, un spirochète faiblement hémolytique, et *Brachyspira hyodysenteriae*. Tous les spirochètes sont sensibles aux macrolides.

- *Appareil respiratoire*

Les infections respiratoires sont très fréquentes chez le porc à l'engraissement. Le plus souvent chroniques, elles sont multifactorielles. Les conditions d'élevage et en particulier de ventilation, interviennent de façon cruciale sur l'apparition, l'évolution et la gravité des troubles.

- La rhinite atrophique est une affection chronique qui se développe progressivement, induisant une destruction plus ou moins sévère des cornets nasaux. Elle est due soit à *Bordetella bronchiseptica* (rhinite régressive), soit à l'association d'une souche de *Pasteurella multocida* produisant une toxine dermo-nécrotique et de *Bordetella bronchiseptica* (rhinite progressive). L'évolution peut être stoppée par un traitement antibiotique approprié, mais le meilleur moyen de contrôle consiste en la vaccination des truies en fin de gestation pour prévenir la colonisation des cavités nasales du porcelet à partir des bactéries portées par la truie.
- Les pneumonies sont beaucoup plus lourdes de conséquences. L'agent infectieux majeur est *Mycoplasma hyopneumoniae*, agent de la pneumonie enzootique. Le suivi des lésions à l'abattoir permet d'évaluer la prévalence et la gravité de l'infection. Non compliquée, la pneumonie enzootique peut être traitée avec des antibiotiques de la famille de macrolides ou des tétracyclines. La vaccination est très efficace, à condition de bien connaître la cinétique d'infection pour choisir des modalités de vaccination bien adaptées. La bactérie étant transmise de la truie au porcelet, il est important de connaître le degré de contamination des reproducteurs pour bien maîtriser l'infection sur les issus, même si la clinique est quasi-inexistante chez la truie.

L'infection par *Mycoplasma hyopneumoniae* est souvent compliquée par d'autres infections virales ou bactériennes: les virus grippaux, SDRP, PCV2, ainsi que le coronavirus respiratoire porcin (CVRP) assurent le déclenchement d'une infection aiguë très contagieuse et aggravent également l'évolution. Une circulation mal contrôlée des virus SDRP et PCV2 est particulièrement délétère, ces deux virus étant immunodépresseurs, en plus de leur effet direct sur les poumons. Il est alors difficile de contrôler la situation avec la seule vaccination assortie de mesures sanitaires. Des traitements antibiotiques lourds sont alors nécessaires. *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Trueperella pyogenes*, *Streptococcus suis* aggravent les lésions et nécessitent un ajustement des traitements. Les lésions prennent alors une allure exsudative avec parfois des abcès pulmonaires.

- L'actinobacillose à *Actinobacillus pleuropneumoniae* est certainement la plus sévère des infections respiratoires. Les coûts directs et indirects de cette maladie sont considérables. Elle peut être contrôlée par la vaccination, qui, réalisée sur le porcelet évite les pertes les plus importantes, mais ne supprime pas le portage, l'infection étant transmise par les reproducteurs qui font l'objet d'une infection asymptomatique et contaminent très tôt leur progéniture. Les mesures sanitaires et les conditions d'élevage, en particulier les conditions de ventilation, jouent un rôle majeur dans la maîtrise de l'expression clinique, mais l'infection est très difficile à éradiquer du fait de son mode de transmission. Le recours aux antibiotiques est souvent indispensable, en particulier lorsque la maladie explose en fin d'engraissement.

- *Appareil locomoteur*

Enfin, on observe parfois des **arthrites** en engraissement. Outre les séquelles d'arthrites non spécifiques contractées en maternité, il faut signaler les infections par *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma hyosynoviae*, ou *Haemophilus parasuis* ; des arthrites peuvent être également dues au bacille du rouget. Elles sont rares car la vaccination des truies permet en général de protéger les porcs charcutiers jusqu'à l'abattage, mais dans certains élevages, elles peuvent revêtir une allure contagieuse et nécessiter un traitement spécifique, par voie parentérale. La bactérie est peu résistante, mais la localisation articulaire des lésions rend la guérison difficile.

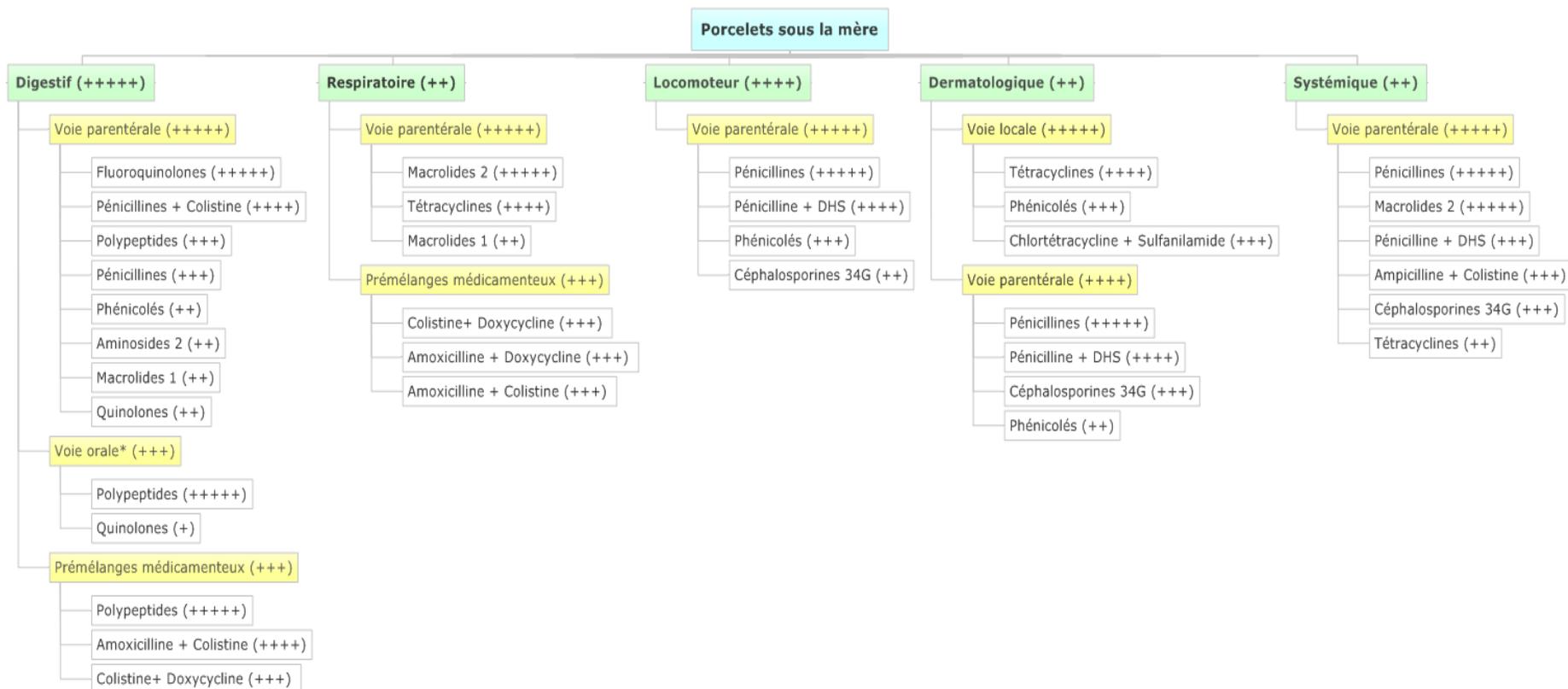
Les cartographies 5 à 11 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière porcine.

Sur ces cartographies, la voie orale* regroupe les administrations *per os* autres que *via* les prémélanges médicamenteux.

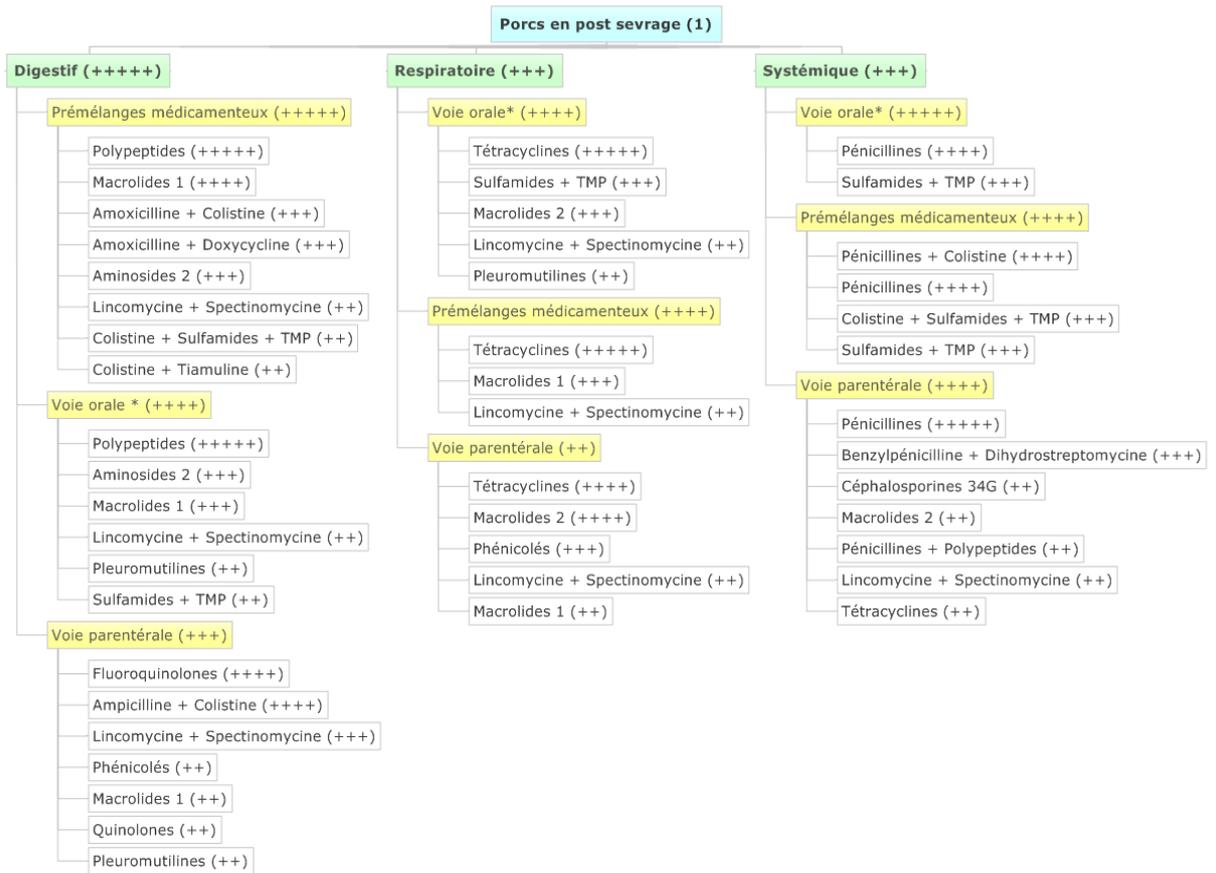
Le colibacille, principalement dans ses implications dans les troubles digestifs, est le premier contributeur à l'utilisation d'anti-infectieux en pathologie porcine.

L'utilisation d'anti-infectieux en pathologie respiratoire, grâce au développement de la vaccination contre les mycoplasmes tend à diminuer. Néanmoins, de nombreuses utilisations en pathologie respiratoire, sont effectuées à mauvais escient lors de passages viraux en engraissement qui, le plus souvent, ne nécessitent pas de faire appel à des anti-infectieux. Des outils de diagnostic rapide pourraient pallier ces mauvaises et inutiles utilisations thérapeutiques.

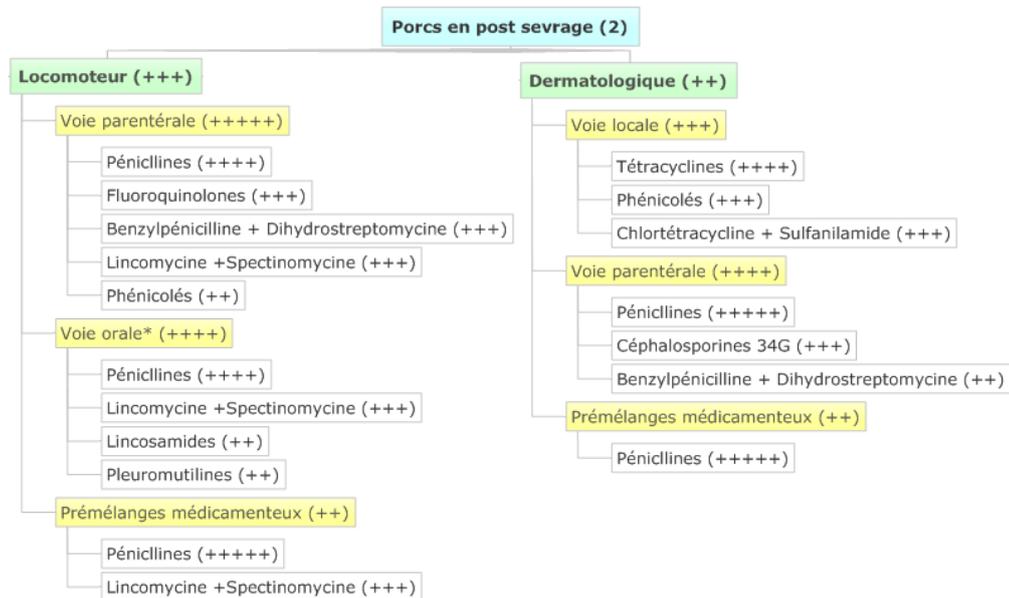
Cartographie 5: Porcelets sous la mère



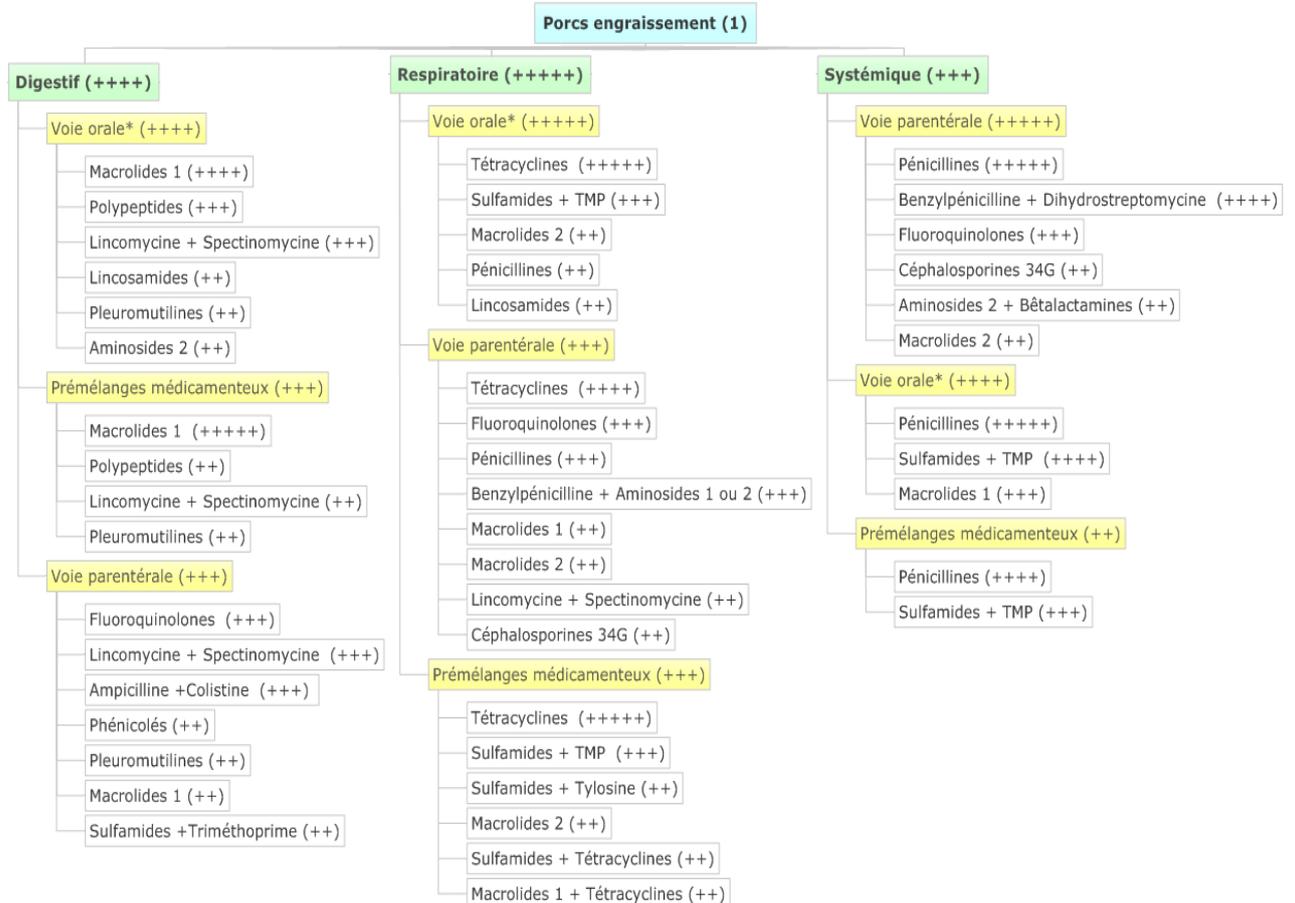
Cartographie 6 : Porcs post sevrage- Digestif, respiratoire, systémique



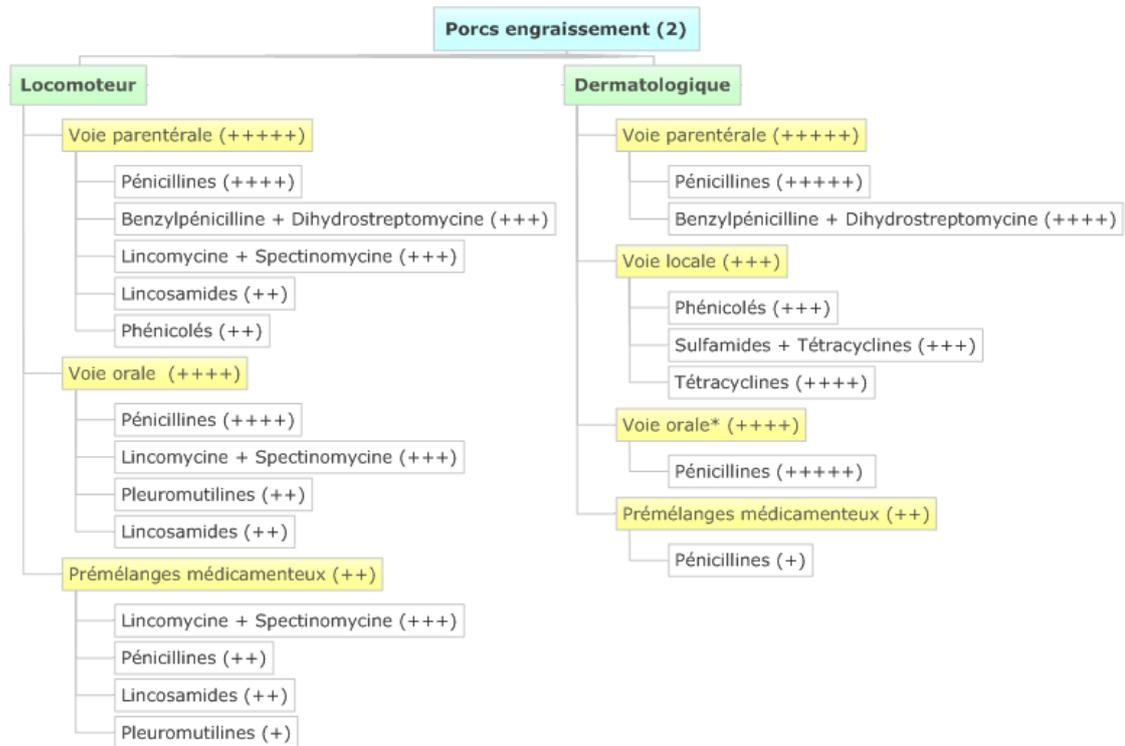
Cartographie 7 : Porcs post sevrage - locomoteur, dermatologique



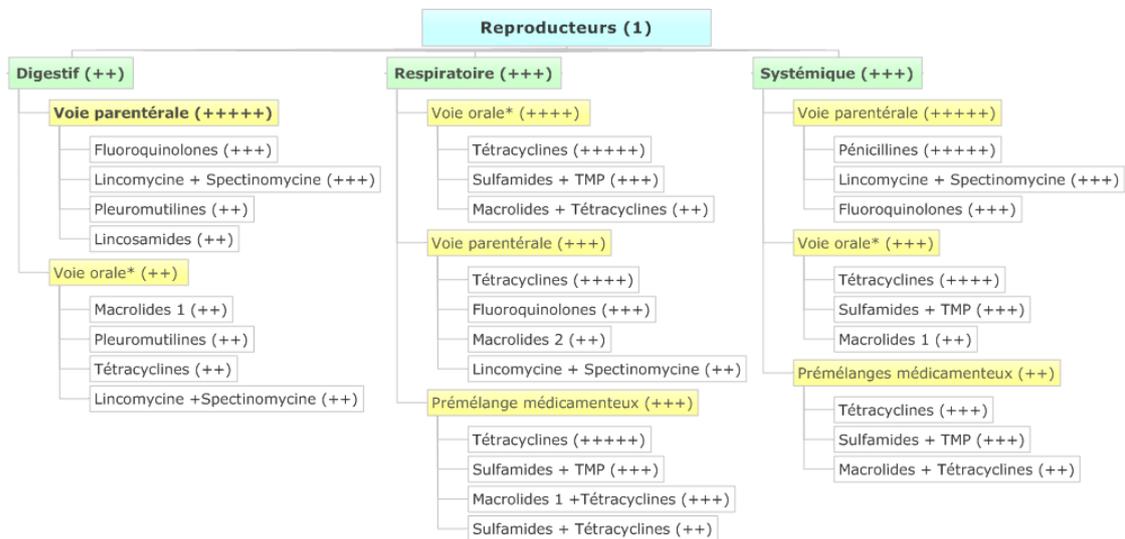
Cartographie 8: Porcs engraissement – digestif, respiratoire, systémique



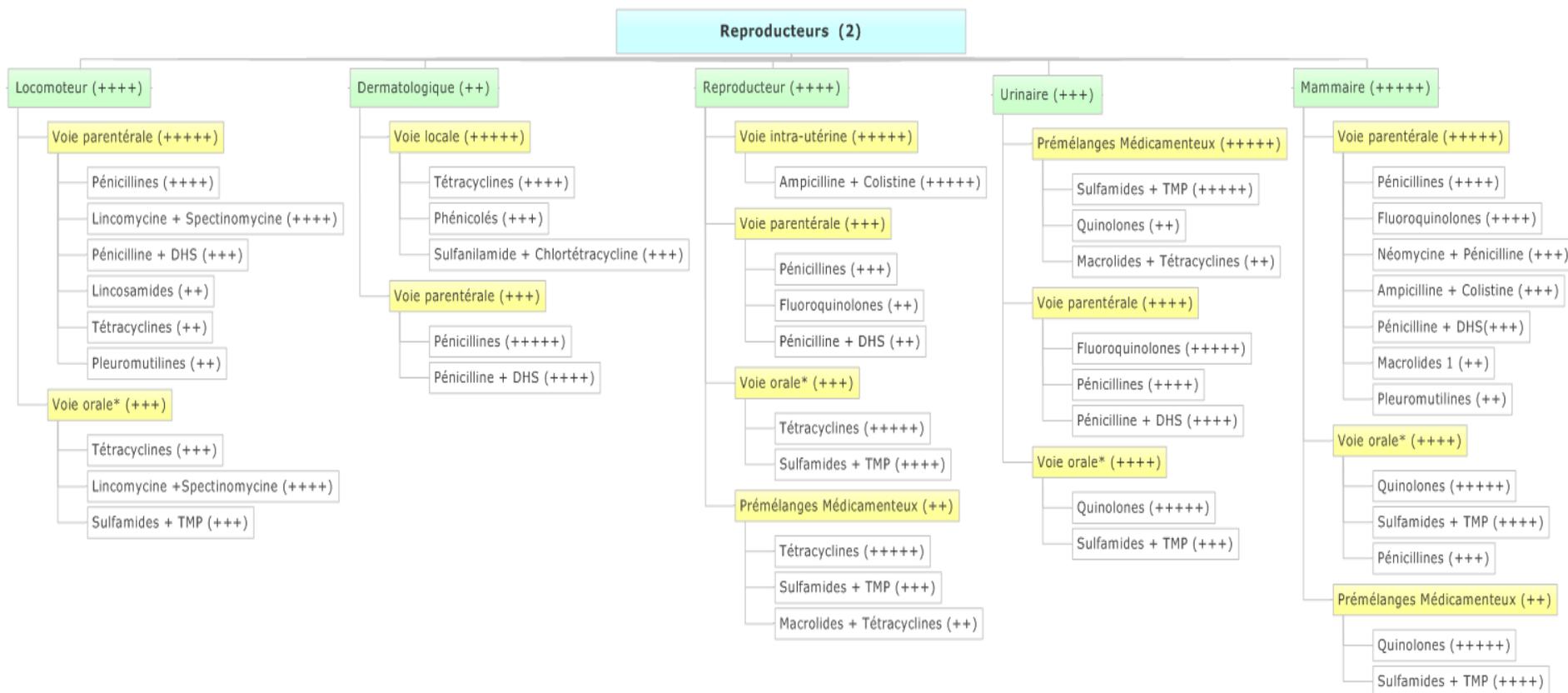
Cartographie 9 : Porcs engraissement – locomoteur, dermatologique



Cartographie 10 : Reproducteurs– respiratoire, systémique



Cartographie 11 : Reproducteurs – locomoteur, uro-génital, dermatologie



4.3.3 Evolution des ventes d'antibiotiques en production porcine sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

En 2012, les porcs sont traités principalement avec des polypeptides, des tétracyclines, puis avec des pénicillines et des macrolides, viennent ensuite les traitements à base de sulfamides et triméthoprime, et les traitements à base d'aminoglycosides.

Les porcs sont principalement traités par la voie orale, les traitements antibiotiques *via* les prémélanges médicamenteux ont diminué au cours des dernières années, alors que les traitements sous forme de poudres ou solutions orales ont été de plus en plus utilisés.

Compte tenu des variations de la masse de porcs potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition des porcs aux antibiotiques a diminué de 26,2% sur les 5 dernières années et entre 2011 et 2012, l'exposition a diminué de plus de 10%.

Après avoir fortement augmenté entre 2002 et 2007, l'exposition aux céphalosporines de dernières générations a stagné entre 2007 et 2010, et a diminué de 62,1% entre 2010 et 2012 suite à la limitation de l'utilisation du ceftiofur et du cefquinome par la filière porcine. L'exposition aux fluoroquinolones a diminué de 24,7% sur les 5 dernières années mais a augmenté de 11,3% entre 2011 et 2012 (Figure 15).

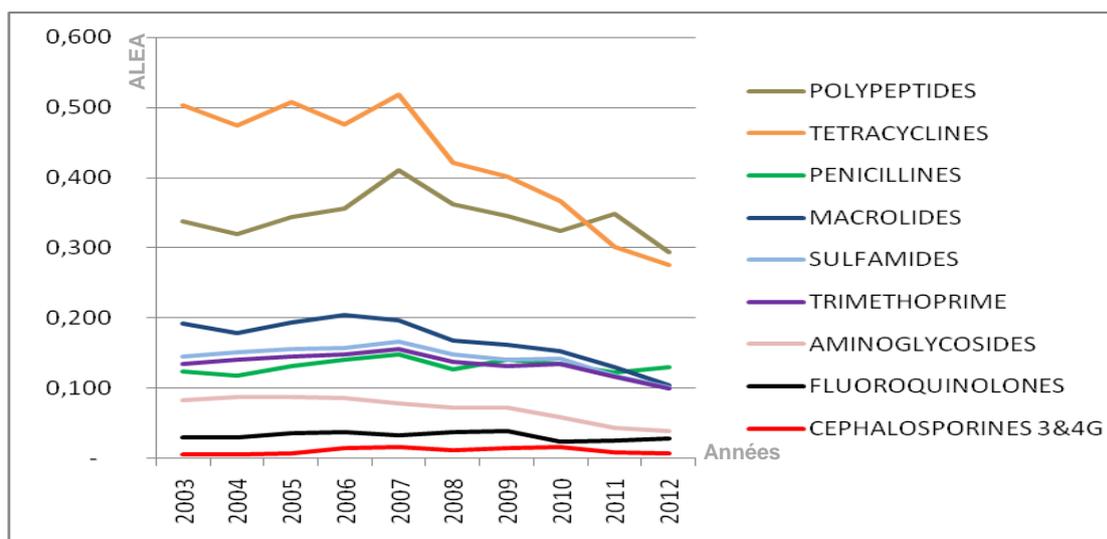


Figure 15 : Evolution de l'exposition des porcs aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.3.4 Principales résistances aux antibiotiques

Entre 2003 et 2012, 24058 antibiogrammes relatifs aux porcs ont été enregistrés par l'Anses. Ils ont été transmis par 56 laboratoires, dont dix représentaient 94% des données. Toutes maladies confondues, les antibiogrammes concernant *E. coli* étaient majoritaires (59%).

4.3.4.1 *E. coli*

- L'analyse de l'évolution de l'antibiorésistance d'*E. coli* a été réalisée pour les antibiotiques les plus fréquemment testés : l'amoxicilline, le ceftiofur, la néomycine, la gentamicine, l'acide oxolinique, l'enrofloxacin, la tétracycline et l'association triméthoprime- sulfamide. Entre 2003 et 2010, les analyses statistiques (Chi-2 de tendance, $p < 0,05$) ont mis en évidence une diminution de la proportion des *E. coli* sensibles à l'ensemble de ces antibiotiques, à l'exception de la tétracycline et de l'association triméthoprime-sulfamide.

Néanmoins, les données 2011 et 2012 montrent un arrêt de cette diminution sauf pour la gentamicine et l'amoxicilline (Figure 16).

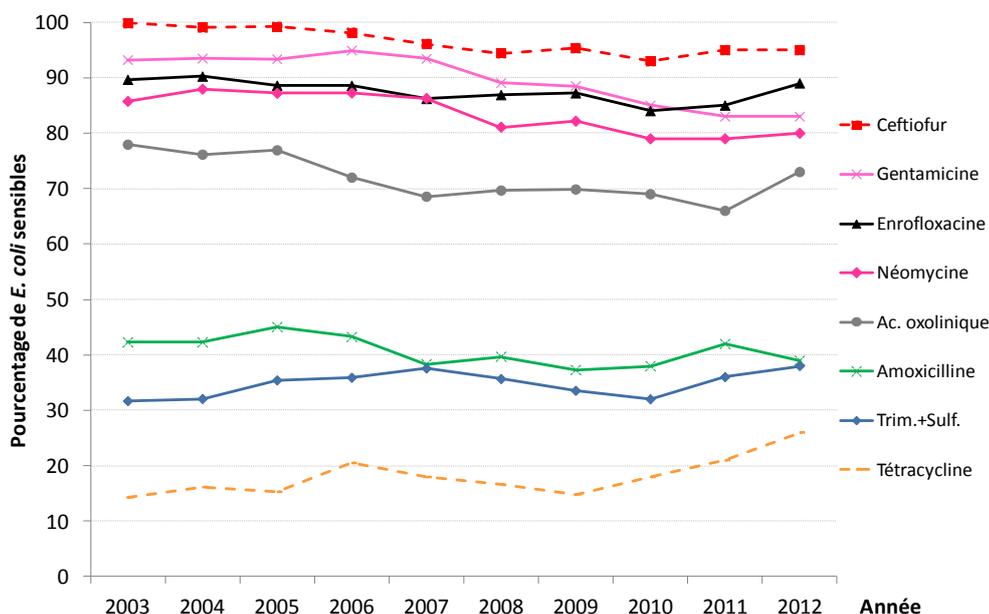


Figure 16 : Evolution de la proportion d'*E. coli* sensible aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le porc, tous âges et infections confondus (Données Résapath)

- Résistance à la colistine

En Europe, il ressort des données de la littérature que les taux de résistance observés sur les *E. coli* digestifs d'animaux sains sont inférieurs à 1%, lorsque la sensibilité est évaluée par détermination des CMI. Chez les souches de porcs malades, le pourcentage est supérieur (3% en Croatie, 9,6% en Belgique) (Boyen *et al.*, 2010; Habrun *et al.*, 2011). Les données Résapath font état en France d'un taux de résistance inférieur à 1% chez les truies et de 2% chez les porcelets en 2012, après une variation de 5 à 10% entre 2007 et 2011 (Anses, 2013b). En Asie, des pourcentages plus élevés sont enregistrés pour les souches d'animaux sains (3% en Corée) (Byun *et al.*, 2012), et surtout sur des porcs présentant de la diarrhée (plus de 30% au Japon ou en Chine) (Harada *et al.*, 2005; Lu *et al.*, 2010). Une vaste enquête concernant plus de 40000 bacilles à Gram négatif (Gales *et al.*, 2011) issus de différentes régions du monde, rapporte qu'il n'y a pas d'augmentation de la résistance vis-à-vis de la colistine parmi les souches humaines d'*E. coli* ou de *Pseudomonas aeruginosa*.

En conclusion, ces données sont convergentes et montrent un faible taux de résistance malgré une forte utilisation de la colistine chez le porc. Cependant, il convient de rappeler que la mesure de la résistance à la colistine rencontre des difficultés techniques liées à la méthode de détermination de la sensibilité à cet antibiotique par la diffusion en gélose, méthode utilisée en routine dans les laboratoires (*cf* § 2.4.2). Les résultats sont donc à prendre avec précaution.

4.3.4.2 Autres bactéries

Trois autres espèces bactériennes représentent chacune plus de 5% des antibiogrammes enregistrés par Résapath en 2012 pour le porc : *Streptococcus suis* (12%), *Pasteurella multocida* (6%) et *Actinobacillus pleuropneumoniae* (6%).

4.3.4.2.1 *Streptococcus suis*

Depuis 2002, le CA-SFM ne donne plus de diamètre critique pour l'amoxicilline vis-à-vis des streptocoques en raison du choix de l'oxacilline comme marqueur le plus fiable de la résistance aux bêta-lactamines. Néanmoins, cet antibiotique reste fréquemment testé par les laboratoires d'analyses en raison de son utilisation pour lutter contre les infections dues à cette bactérie. Les diamètres critiques utilisés sont alors ceux édités en 2001 (14 et 21 mm) et qui sont à nouveau édités en 2013 par le CA-SFM. En 2012, aucun *S. suis* n'a été détecté résistant à l'amoxicilline.

Plus de 90% des *S. suis* sont sensibles aux aminosides (disques hautement chargés). Peu de *S. suis* sont sensibles aux cyclines et aux macrolides-lincosamides (25% et 24 à 29% respectivement). Pour ce dernier groupe d'antibiotiques, le phénotype MLS_B constitutif est majoritaire (Tableau 8).

Tableau 8 : Sensibilité (% S) de *Streptococcus suis* (N = 329) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le porc en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Amoxicilline	287	100
Tétracycline	248	25
Doxycycline	133	28
Erythromycine	255	29
Spiramycine	294	26
Lincomycine	315	24
Tylosine	301	25
Triméthoprim-Sulfamides	315	87
Streptomycine 500 µG	187	94
Kanamycine 1000 µG	122	90
Gentamicine 500 µG	188	99

4.3.4.2.2 *Pasteurella multocida*

Les *P. multocida* isolées dans la filière porcine sont majoritairement sensibles aux antibiotiques les plus fréquemment testés. Aucun antibiogramme ne présente de résistance à l'association amoxicilline-acide clavulanique, au ceftiofur ou à l'enrofloxacin en 2012 (Tableau 9).

Tableau 9 : Sensibilité de *Pasteurella multocida* (N = 163) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le porc en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Amoxicilline	155	99
Amoxicilline-Ac. clavulanique	134	100
Ceftiofur	161	100
Florfenicol	150	99
Tétracycline	153	95
Tilmicosine	145	99
Triméthoprim-Sulfamides	163	80
Enrofloxacin	160	100
Marbofloxacin	143	99

4.3.4.2.3 *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Plus de 94% des *A. pleuropneumoniae* sont sensibles à la majorité des antibiotiques testés, à l'exception de la tétracycline (89%) (Tableau 10).

Tableau 10 : Sensibilité d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* (N = 160) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le porc en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Amoxicilline	159	97
Amoxicilline-Ac. clavulanique	140	100
Ceftiofur	160	99
Florfénicol	159	99
Tétracycline	160	89
Tilmicosine	159	94
Enrofloxacin	160	99
Marbofloxacin	149	99
Triméthoprime-Sulfamides	159	96

4.4 Filières ruminants

La majorité des informations de ce paragraphe sont issues des informations fournies par l'Institut de l'Élevage, le CNIEL, Agreste et l'Office de l'élevage (Agreste, 2006; CNIEL, 2012; Institut de l'Élevage, 2008; Institut de l'Élevage, 2011; Institut de l'Élevage, 2013a; Institut de l'Élevage, 2013b; Office de l'Élevage, 2006; Prache *et al.*, 2013).

4.4.1 Organisation de la filière bovine

La France est le premier producteur de bovins de l'Union européenne. Elle produit plus de 20 % de la viande bovine européenne et sa production est diversifiée : viande de vache, mais également viande de jeune bovin, de bœuf et de veau. C'est aussi le premier consommateur européen de viande bovine, avec 1.6 millions de tonnes équivalent carcasse (tec) consommés sur 7.5 millions pour toute l'Union Européenne et 25 kg consommés par habitant et par an.

En ce qui concerne la production laitière, la France se classe au 2^{ème} rang européen derrière l'Allemagne. Le lait est un produit à 90% transformé et les français sont les premiers consommateurs de beurre et les deuxièmes consommateurs de fromages d'Europe.

4.4.1.1 Production de viande bovine

- Diversité des types de production de viande bovine

La production bovine française est caractérisée par la diversité des types et système de productions, conduisant à différents types de bovins en France (On peut structurer les exploitations de production de viande bovine selon 3 grands types d'élevage : les élevages 'naisseurs' réalisant la vente d'animaux nés sur leurs exploitations et qui seront engraisés à l'extérieur; les élevages 'engraisers' qui achètent des animaux maigres et les engraisent; les élevages 'naisseurs-engraisers' qui effectuent l'engraissement des animaux nés sur leurs exploitations. En terme de type d'animal produit, de façon simplifiée, on trouve des bovins de moins d'un an (dont les veaux de boucherie), les jeunes bovins (taurillons) de 1 à 2 ans d'âge, les taureaux (non castrés de plus de 2ans), les génisses (jeunes femelles n'ayant pas encore vêlé), les vaches (de type laitier ou allaitant).

Les systèmes de productions associés à ces différents types d'animaux sont caractérisés par des pratiques alimentaires et d'élevages variées en relation avec des objectifs de production différents:

- ✓ Pour les veaux de boucherie, il s'agit d'une production en ateliers spécialisés, essentiellement intégrée, à partir de veaux de races majoritairement laitières. Les animaux, sevrés de leur mère, sont transportés à l'âge de dix jours vers un atelier d'engraissement ;
- ✓ Pour les jeunes bovins (taurillons) issus des troupeaux laitiers, une alimentation fortement concentrée du point de vue énergétique et protéique (association d'ensilage de maïs, de céréales et de soja) permet une croissance rapide pour un âge d'abattage vers 15-18 mois (poids de carcasse aux alentours de 350 kg) ;
- ✓ Pour les jeunes bovins (taurillons) issus des races à viande, leur abattage vers 15-18 mois conduit à des poids d'abattage un peu plus élevés (400 kg), généralement après une phase de pâturage jusqu'à 10 mois suivie d'une phase d'engraissement comparable à celle des taurillons laitiers ;
- ✓ Les bœufs (animaux mâles castrés) permettent pendant leur phase d'élevage la valorisation des surfaces herbagères au sein des systèmes herbagers spécialisés. Leur mise à l'engraissement tardive conduit à des poids de carcasse moyen de 320 à 380 kg pour les animaux de type laitier et de 450 kg pour les races à viande, et correspondent à un âge d'abattage moyen de 36 mois (26-46 mois) ;
- ✓ Les vaches de réforme constituent un groupe hétérogène en termes d'âge et de poids d'abattage, résultant de la diversité des races, des effectifs disponibles pour chaque race et des pratiques d'élevage.

- Concentration et spécialisation de la production de viande de bovins

Le nombre total d'élevages produisant des bovins a été réduit de près d'un quart durant les 6 dernières années (235000 élevages produisaient des bovins en 2010), du fait d'une réduction forte des petits élevages sur cette période (-36% sur 5 ans) et des élevages laitiers (-25%) alors que les élevages mixtes (bovins lait + viande ou allaitant) ne régressaient que de 15% environ ; quant aux

effectifs des élevages spécialisés (produisant un seul type de bovins), ils n'ont régressé que de 7%. Cette variation des effectifs d'élevage s'est accompagnée d'un accroissement de la taille des ateliers d'animaux élevés, quel que soit le type de production.

- Tonnage et effectifs bovins abattus

Depuis les années 2000 on constate, tous types de bovins confondus, une lente érosion (-5%) des effectifs abattus (un peu plus de 5 millions de bovins abattus en 2010. Le tonnage de bovins abattus représente en 2010 environ 1,35 millions de tonnes équivalent carcasse (TEC), dont 35% sont issus des réformes des vaches laitières en fin de carrière et 65% sont issus des troupeaux 'spécialisés viande'.

4.4.1.2 Systèmes de production laitière

En 2011, la France a produit environ 24 millions de tonnes de lait et constitue le deuxième pays producteur d'Europe (production totale UE de 138 millions de tonnes). Cette production est assurée par un nombre toujours plus faible d'éleveurs laitiers : la réduction du nombre d'éleveurs, initiée à partir des quotas laitiers instaurés au milieu des années 80, continue de s'effectuer au rythme de 3% par an depuis 2000 : aujourd'hui moins de 75000 éleveurs laitiers élèvent un total de 3,7 millions de vaches.

Cette production est essentiellement assurée dans les zones 'Grand Ouest', 'Normande', 'Nord-Picardie' et 'Grand-Est' qui représentent plus de 70% de la collecte nationale. La localisation de l'essentiel de cette production dans ces zones est largement due à la dépendance de ce type de production vis à vis des surfaces herbagères qui constituent une part majoritaire de l'alimentation des vaches laitières.

4.4.1.3 Systèmes de production de veaux de boucherie

La France est le premier producteur et le premier consommateur de veau en Europe devant les Pays Bas et l'Italie (IDELE, 2012). L'Hexagone produit 30% du tonnage européen et en consomme 37%. L'élevage français se caractérise par une production de veaux à 80% laitiers (race Prim'Holstein prédominante). La production des veaux de boucherie est essentiellement localisée dans le Grand Ouest et le Sud-Ouest (3/4 de la production française), le Centre-Est étant, quant à lui, grand pourvoyeur de veaux nouveau-nés.

Les veaux de boucherie laitiers sont en grande majorité des mâles qui représentent en moyenne 85% des abattages.

La taille des élevages de veaux de boucherie laitiers est relativement faible en France par rapport à ce qui est observé aux Pays Bas et en Italie, avec en moyenne 400 veaux livrés par an (chiffre 2011), selon la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI).

L'immense majorité des élevages travaille dans le cadre d'une intégration, avec une société livrant les veaux et l'alimentation à l'éleveur.

4.4.2 Systèmes de production ovins

4.4.2.1 Les filières de production

Le cheptel ovin français se caractérise par deux spécialisations : vocation viande ou vocation laitière. Depuis 2000, le cheptel allaitant est en constante régression, passant de 5 millions de brebis allaitantes en 2000 pour atteindre 3,8 millions en 2011. A l'inverse, le troupeau laitier est resté relativement stable autour de 1,8 millions de brebis durant cette même période. En ajoutant à cet ensemble les ovins mâles, l'effectif total d'ovins est de 7,5 millions de têtes en 2012.

Bien que la répartition des zones de production s'effectue sur l'ensemble du territoire national, les cheptels allaitants sont surtout localisés dans le sud de la France, les cheptels laitiers sont quant à eux essentiellement localisés dans le Sud-ouest (Région Midi-Pyrénées, puis l'Aquitaine), et pour une part plus faible dans le sud-est de la France. Au sein de l'Europe, la France est le cinquième pays pour le cheptel allaitant (environ de 7% de l'effectif total européen, soit 24,7 millions de têtes), et le troisième pour le cheptel laitier (environ 11% de l'effectif total européen de 39,3 millions de têtes). Cette répartition majoritaire des ovins à viande par rapport aux ovins laitiers est proche du

ratio observé au niveau européen (2/3 pour le cheptel allaitant pour 1/3 concernant le troupeau laitier).

Le nombre total d'élevages produisant des ovins a fortement régressé de près de 40% entre 2000 et 2010 (56000 élevages en 2010), essentiellement dû à une réduction des élevages d'ovins allaitants (-42%), alors que les élevages laitiers étaient moins impactés (-8% sur la même période). Cette régression des élevages d'ovins allaitants est essentiellement due à celle des exploitations mixtes exploitant ovins et bovins à viande simultanément, et représente donc une spécialisation partielle des troupeaux.

4.4.2.2 Types de production d'agneau

Dans les élevages à vocation viande, il est possible de définir des types spécialisés et des types mixtes. Dans les élevages dits mixtes, les ovins sont souvent associés à des productions de céréales, ou à des bovins viande ou enfin à des bovins laitiers. Dans ces systèmes, les ovins sont essentiellement destinés à valoriser les surfaces à faibles potentiels de rendement, les zones humides ou difficilement mécanisables. Dans les systèmes dits spécialisés, on distingue les systèmes associés aux cultures de vente, les systèmes à base d'herbe (intensifs ou non), les systèmes pastoraux, et enfin les systèmes de montagne.

La production d'agneaux pour la boucherie peut se faire soit en bergerie, soit à l'herbe, même si également dans ce dernier cas, une part importante de l'alimentation s'effectue à base d'aliments concentrés pour des objectifs économiques. L'élevage d'agneau de bergerie est particulièrement adapté aux régions où la disponibilité en céréales est élevée, ainsi que dans celles où la disponibilité fourragère est faible ; ces agneaux sont élevés durant 120 à 150 jours pour des poids de carcasse de moins de 18 kg. Des agneaux de type 'léger' peuvent être produits en 70 jours, avec un poids de carcasse de moins de 12 kg. A l'inverse les agneaux d'herbe sont produits en système où la disponibilité en herbe est plus régulière et plus importante, bien qu'il faille parfois compléter leur ration avec des céréales ; ces agneaux sont élevés durant 120 à 180 jours pour des poids de carcasse de 18 à 20 kg.

Les abattages d'ovins sont structurellement en diminution depuis plus de 10 ans, avec près de 4 millions d'agneaux et 0,7 millions de brebis abattus en 2011, ce qui représente un ensemble d'environ 120000 TEC (tonnes équivalent carcasse) produites, soit 13% de la production de la CE (900 milliers de tonnes). La France est le second consommateur de viande ovine (214000 TEC, soit 3,3 kg/habitant/an) en Europe dont la consommation totale dépasse 1 million de tonnes. Cette consommation supérieure à la production est assurée par une importation de viande ovine en provenance de Nouvelle-Zélande sous forme congelée, et du Royaume Uni sous forme fraîche.

4.4.2.3 Production de lait

En termes de collecte, la France produit en 2011 près de 260 000 tonnes de lait, en constante augmentation depuis 2000 (+10%). La France est ainsi le 4^{ème} pays producteur dans l'UE.

Cette production laitière est essentiellement consommée sous forme de fromage (56 000 tonnes en 2011) dont 2/3 sont réalisés dans le rayon de Roquefort. La consommation de fromage de brebis en France stagne néanmoins aux alentours de 25 000 tonnes par an depuis 10 ans.

4.4.3 Systèmes de production caprins

Cette filière est entièrement dédiée à la production laitière. La France a produit près de 640 mille tonnes de lait de chèvre en 2012, en croissance continue de plus de 60% depuis 2000: elle est ainsi la première collectrice en Europe qui a réalisé un total de 2,2 millions de tonnes. La production est livrée à 80%, et 20% sont transformés ou autoconsommés sur les exploitations. Cette production est assurée par un nombre toujours plus réduit d'exploitations dont l'effectif atteint 5300 en 2012, soit une réduction de plus de 30% par rapport à 2000 : cette réduction s'est accompagnée d'un accroissement total du nombre de chèvres laitières (880000 chèvres en 2012) et de l'effectif moyen des troupeaux. Ainsi, la part des troupeaux de grande taille (+ de 200 chèvres) a ainsi été quasiment multipliée par 3, et celle des petites exploitations (- de 50 chèvres) a été réduite de moitié entre 2000 et 2012.

Comme pour les ovins, la consommation s'effectue essentiellement sous forme de fromage, avec une production de 93000 tonnes et une consommation continûment croissante depuis 2001 qui s'établit à près de 51000 tonnes en 2012, soit environ 2,3 kg / ménage.

La production de lait de chèvre est très régionalisée, le Centre ouest (Centre, Pays de Loire, Poitou-Charentes) représentant à lui seul près de 60% de la collecte nationale, les autres régions étant principalement Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes.

4.4.4 Principales maladies bactériennes rencontrées dans les filières de ruminants et modalités d'utilisation des antibiotiques

4.4.4.1 Filière bovine

Dans le cadre de la saisine et comme pour les autres espèces, nous nous sommes limités ici aux maladies susceptibles d'engendrer des traitements antibiotiques, à savoir les maladies d'étiologie bactérienne. Notons toutefois que nous avons inclus dans les affections digestives justifiant d'un traitement antibiotique (sans les développer) les coccidioses car ces dernières peuvent entraîner un recours aux sulfamides.

Les principales affections à étiologie bactérienne touchant les bovins et pouvant régulièrement justifier une prescription antibiotique sont,

- ✓ d'une part, les mammites et les affections relevant de la reproduction (incluant ici notamment les métrites, les avortements et la prévention des complications des césariennes), ainsi que les affections locomotrices, qui concernent des vaches adultes ;
- ✓ d'autre part, les affections à tropisme digestif et respiratoire, qui concernent essentiellement des jeunes animaux (veaux, génisses et taurillons).

Les affections des adultes

Les mammites

Les agents responsables de mammites chez les bovins sont très majoritairement des bactéries, au 1^{er} rang desquelles on retrouve des streptocoques (*Streptococcus uberis*, *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae*), des staphylocoques (*Staphylococcus aureus* mais aussi des staphylocoques à coagulase négative) et des bactéries Gram-négatives (*E. coli*, *Klebsiella*...).

La pathologie rencontrée et sa sévérité varient en fonction des modèles épidémiologiques rencontrés (réservoir environnemental ou réservoir mammaire) et des facteurs de risque présents sur l'élevage. Une forte proportion des vaches laitières est traitée au moins une fois par an par antibiothérapie afin de soigner les mammites en lactation ou au moment du tarissement. Cependant, de grandes disparités entre les élevages existent dans ces pratiques.

Les affections de l'appareil génital

Dans cet ensemble assez hétérogène, on trouve les non délivrances, les métrites puerpérales, les endométrites et les avortements.

Les rétentions placentaires peuvent résulter de placentites associées aux avortements, ou de défaut d'apport alimentaire (complément en minéraux et oligoéléments en période sèche). Elles font le lit des métrites.

Les métrites puerpérales (infections utérines intervenant dans les 3 premières semaines *post partum*) sont causées par des bactéries environnementales classiques en règle générale. Ces affections sont fréquemment traitées au moyen d'antibiotiques par voie générale et plus rarement par voie intra-utérine.

Les endométrites (affections utérines intervenant plus de 3 semaines *post partum*, à composante bactérienne et/ou inflammatoire) sont traitées au moyen d'antibiotiques par voie locale, intra-utérine.

Métrites et endométrites peuvent également être dues à des champignons (rarement), à des virus (qui coopèrent avec les bactéries présentes) et à des bactéries spécifiques (*Coxiella* par ex).

Les avortements bovins peuvent avoir une étiologie bactérienne, incluant des agents zoonotiques majeurs tels que *Brucella*, *Salmonella*, *Listeria* ou *Coxiella burnetii*. Lors d'apparition de flambée de cas d'avortements en élevages, dus à *Coxiella burnetii* ou *Chlamydia abortus*, une antibioprévention à l'aide de tétracyclines était pratiquée au cours du tarissement pour diminuer la pression infectieuse dans l'élevage, mais elle se trouve aujourd'hui de plus en plus remplacée par la vaccination contre *Coxiella burnetii*. Enfin des césariennes sont parfois effectuées et peuvent justifier une antibiothérapie.

Les affections locomotrices

Les bovins adultes peuvent présenter assez souvent dans les conditions d'élevage habituelles des affections locomotrices. C'est la 3^{ème} cause de réforme des vaches laitières. C'est également une cause fréquente de recours aux antibiotiques.

Ces affections sont le plus souvent des affections du pied des bovins, qui regroupent des maladies variées. Les principales sont la fourbure (d'étiologie multifactorielle mais essentiellement métabolique), et trois affections à étiologie bactérienne : le fourchet dont les agents sont *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum*, la dermatite digitale ou maladie de Mortellaro dans laquelle interviennent des spirochètes, et enfin le panaris interdigité (en réalité un phlegmon de la couronne) impliquant des bactéries banales. Seule, la dernière entité nosologique relève en principe d'un traitement antibiotique par voie générale ; pour les autres, la réalisation d'un parage préventif et, à défaut, curatif et la correction des facteurs de risque, éventuellement associée à un traitement local (antiseptique +/- antibiotique pour le fourchet et la maladie de Mortellaro), est à privilégier. Le recours aux traitements antibiotiques non justifié par défaut de diagnostic est relativement fréquent pour traiter ces affections.

Les affections du jeune

Deux groupes d'affections sont responsables chez les jeunes bovins de la majorité des pertes tant directes (avec la mortalité induite) qu'indirectes (pertes de production...). Ces affections relèvent le plus souvent d'une étiologie bactérienne, et sont couramment à l'origine d'une prescription antibiotique.

Les affections digestives

Les principales affections digestives induisant des traitements antibiotiques sont les gastro-entérites néonatales. Leur étiologie est très variée, comprenant des virus (rotavirus, coronavirus pour ne citer que les plus importants), des parasites (les cryptosporidies au 1^{er} chef, les coccidies n'intervenant qu'à partir de 3 semaines d'âge) et des bactéries. Parmi ces dernières, la plus importante est *Escherichia coli*, responsable des colibacilloses surtout dans la première semaine de vie, voire dans les semaines suivantes (*E. coli* de types entéropathogènes). D'autres bactéries peuvent être retrouvées, mais moins fréquemment comme les salmonelles (responsables de formes graves et variées également chez les adultes) et les clostridies. Il est notable que des colibacilles sont également les principaux agents de septicémie du veau, au cours de cette même période de vie.

Sur les diarrhées des veaux, le 1^{er} traitement à mettre en œuvre est le nursing (attention et soin portés au veau au moment de la naissance) et la fluidothérapie et l'antibiothérapie doit être raisonnée. Un effort particulier doit être porté sur le confort du veau et sur la qualité du transfert de l'immunité colostrale. Cependant, dans les ateliers de veaux de boucherie allotés dans des conditions à risque sanitaire maximal, une antibioprévention systématique visant les principaux pathogènes digestifs est souvent mise en place.

Les affections respiratoires

Comme pour les affections digestives, les affections respiratoires sont à la fois variées dans leur expression clinique et dans leur étiologie. Toutefois, les principales affections respiratoires du jeune sont représentées par ce qu'on appelle les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE) dont l'étiologie est multifactorielle. Elle comprend en effet à la fois des agents physiques (poussières, gaz irritants) et des agents pathogènes : des virus comme le VRSB (virus respiratoire syncytial bovin), le BoHV1 (rhinotrachéite infectieuse bovine due à l'herpesvirus bovin de type 1), le PI3B (virus para-influenza 3 bovin), des champignons et surtout des bactéries. Les principales bactéries sont, d'une part des pasteurellacées (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* voire *Histophilus somni*) et, d'autre part, des mycoplasmes (*Mycoplasma bovis*).

Les animaux regroupés en ateliers d'engraissement sont particulièrement exposés à ces affections du fait de leurs conditions de transport et de la promiscuité d'animaux issus de multiples élevages. La contagiosité par voie aérienne est élevée.

Des facteurs de risque zootechniques (densité animale, courants d'air...) sont présents dans les élevages atteints, et leur correction doit accompagner les mesures médicales souvent mises en œuvre lors de l'allotement : antibiothérapie « à la demande », ou antibioprévention systématique. La vaccination peut être pratiquée dans la mesure où les animaux sont en capacité d'acquérir une immunité.

Maladies intercurrentes

Chez les bovins, la maladie des muqueuses (due au virus de la BVD) est une maladie intercurrente qui favorise et aggrave l'ensemble des maladies d'origine infectieuse. Par exemple, l'infection par le virus de la BVD peut augmenter l'incidence des diarrhées néonatales ou des pneumonies.

4.4.4.2 Filière « petits ruminants »

On retrouve chez les ovins et les caprins les mêmes agents étiologiques que ceux décrits chez les bovins, et ce pour toutes les maladies évoquées ci-dessus. Quelques particularités méritent cependant d'être soulignées :

- ✓ La fréquence, notamment chez les caprins, des infections d'origine mycoplasémique, qui s'expriment le plus souvent par des manifestations respiratoires et mammaires, parfois par des atteintes articulaires sous la forme de polyarthrites essentiellement chez les jeunes. Seuls ou associés avec des *Pasteurellaceae*, les mycoplasmes peuvent être responsables d'affections graves sur le plan médical (jusqu'à 40-50% de mortalité), et très contagieuses. Ces infections nécessitent la mise en œuvre de traitements antibiotiques et conduisent fréquemment à une antibioprévention systématique dans certains élevages. De nombreux antibiotiques sont employés dans le cas de mycoplasmoses (tylosine, marbofloxacin, danofloxacin, enrofloxacin, tétracycline, tulathromycine, gamithromycine, tilmicosine, lincomycine, florfenicol, etc.) ;
- ✓ La fréquence de *Chlamydia* dans les processus abortifs, particulièrement chez les ovins. Ces affections conduisent régulièrement à la mise en place d'une antibioprévention à l'aide de tétracyclines administrées en fin de gestation ;
- ✓ La faible incidence des affections locomotrices nécessitant le recours à l'antibiothérapie sauf lors de polyarthrites mycoplasmiques. Dans ce cas, chez les jeunes non sevrés, l'antibiothérapie est à la fois réalisée par voie parentérale et par voie orale ;
- ✓ Une connaissance restreinte des agents responsables de diarrhées néonatales, qui se traduit le plus souvent par une antibioprévention systématique par voie orale, notamment en filières d'engraissement (y compris avec des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations).

Deux points méritent d'être soulignés sur le plan de l'utilisation des antibiotiques en filière « petits ruminants » :

- ✓ La raréfaction des spécialités à usage vétérinaire disposant d'une AMM pour ovins ou caprins, ce qui conduit à l'utilisation de molécules selon le principe de la cascade, sans connaissance de particularités physiologiques susceptibles de justifier d'une adaptation sur le plan de la posologie ;
- ✓ Le faible recours aux examens complémentaires en raison d'un coût trop élevé au regard de la valeur économique de ces types d'animaux. Ceci a pour conséquences l'utilisation en aveugle de molécules à large spectre et sans données relatives à la fréquence des antibiorésistances pour orienter le choix des molécules.

Les cartographies 12 à 22 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière ruminant.

Il faut distinguer deux grands profils d'utilisation d'antibiotiques chez les ruminants, liés au type de production.

- Les animaux en élevage « conventionnel » (adultes, nouveau-nés et pré-troupeau pour les bovins laitiers et allaitants, les ovins laitiers et allaitants et les caprins) reçoivent dans la majorité des cas des traitements individuels, principalement curatifs, et bien que les traitements préventifs ou métaphylactiques individuels ou collectifs soient aussi possibles, ils sont moins fréquents ;
- Les animaux engraisés en lots (veaux de boucherie, jeunes bovins en engraissement, chevreaux en engraissement, agneaux viande en engraissement) reçoivent des traitements collectifs (prévention ou métaphylaxie) principalement, auxquels s'ajoutent des traitements curatifs individuels.

La voie parentérale et la voie intra-mammaire sont majoritaires chez les ruminants. La voie orale est minoritaire et utilisée chez les jeunes animaux. Les veaux de boucherie, les agneaux et

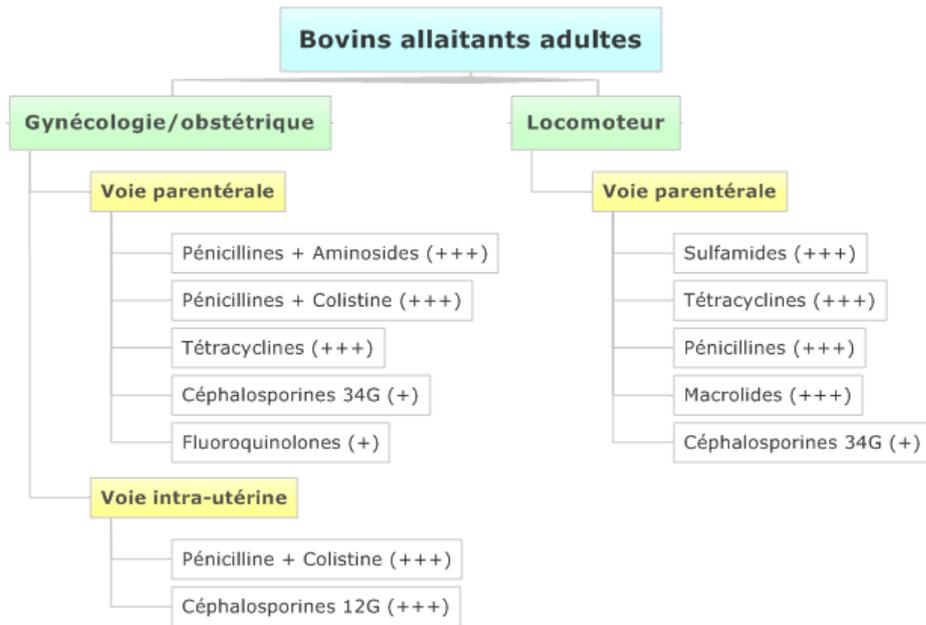
chevreaux en engraissement sont principalement traités par voie orale *via* l'aliment d'allaitement pour les traitements collectifs.

L'arsenal thérapeutique disponible est large chez les bovins, mais bien plus restreint chez les petits ruminants. Pour ces derniers le recours au hors AMM dans le cadre de la cascade est donc fréquent.

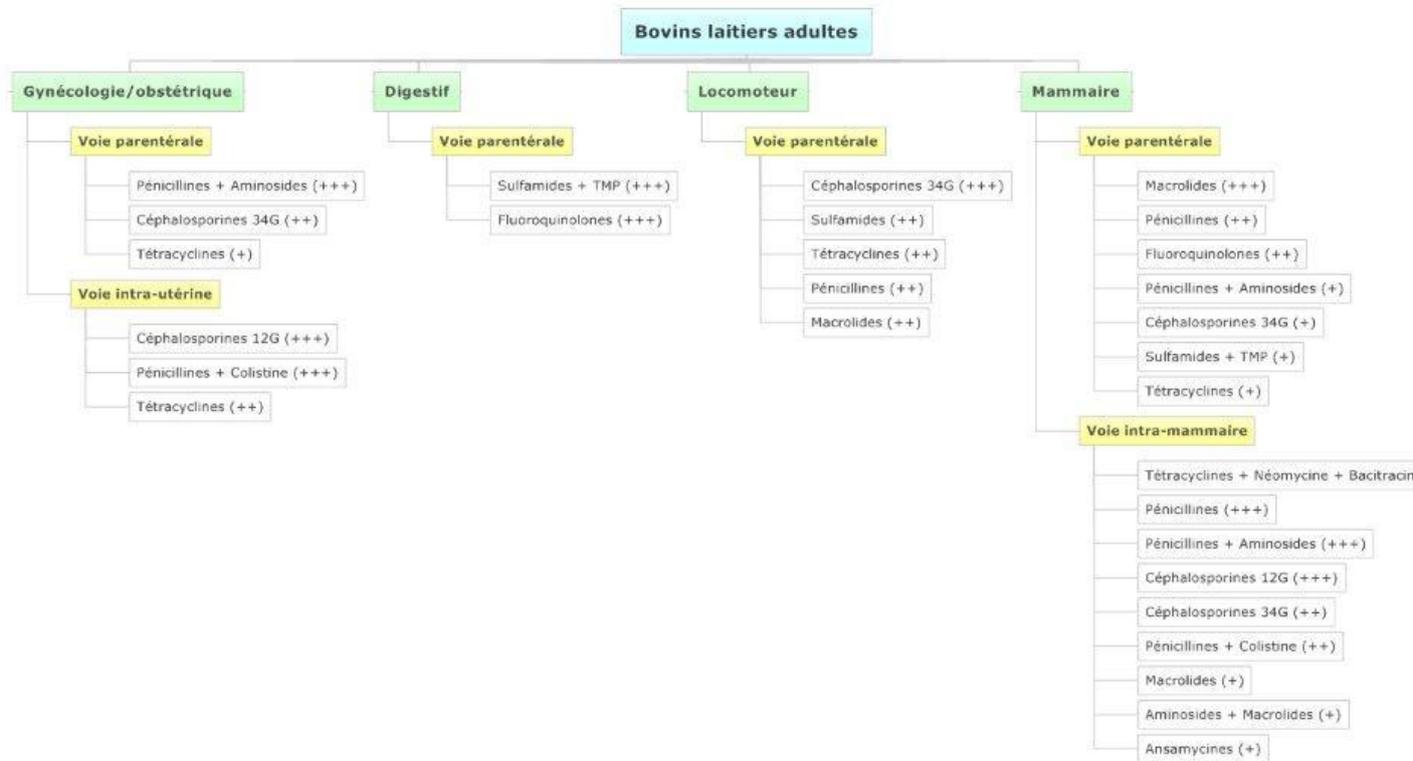
A signaler certaines pratiques qui pourraient nécessiter, bien que non systématiquement répertoriées, une évaluation vis-à-vis du risque de développement de l'antibiorésistance :

- la distribution aux veaux, du lait de vaches traitées notamment pour mammites
- l'utilisation du ceftiofur en élevage laitier en raison de l'existence de spécialités à temps d'attente nul.

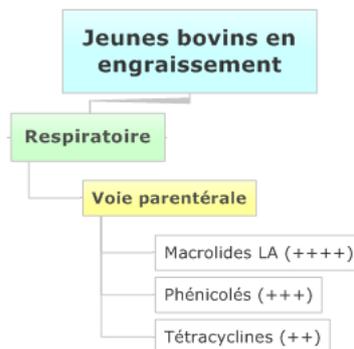
Cartographie 12 : Bovins allaitants adultes



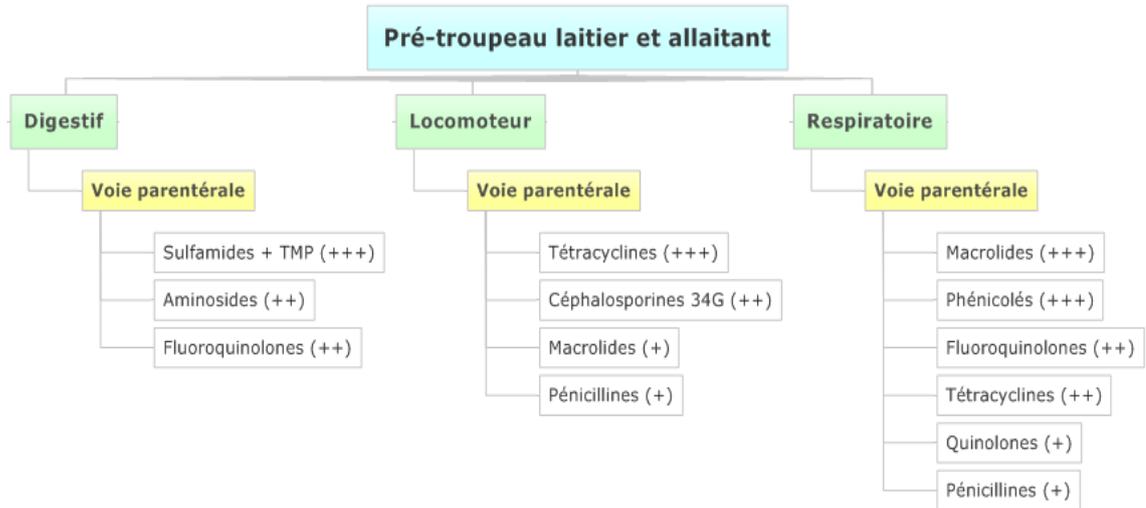
Cartographie 13 : Bovins laitiers adultes



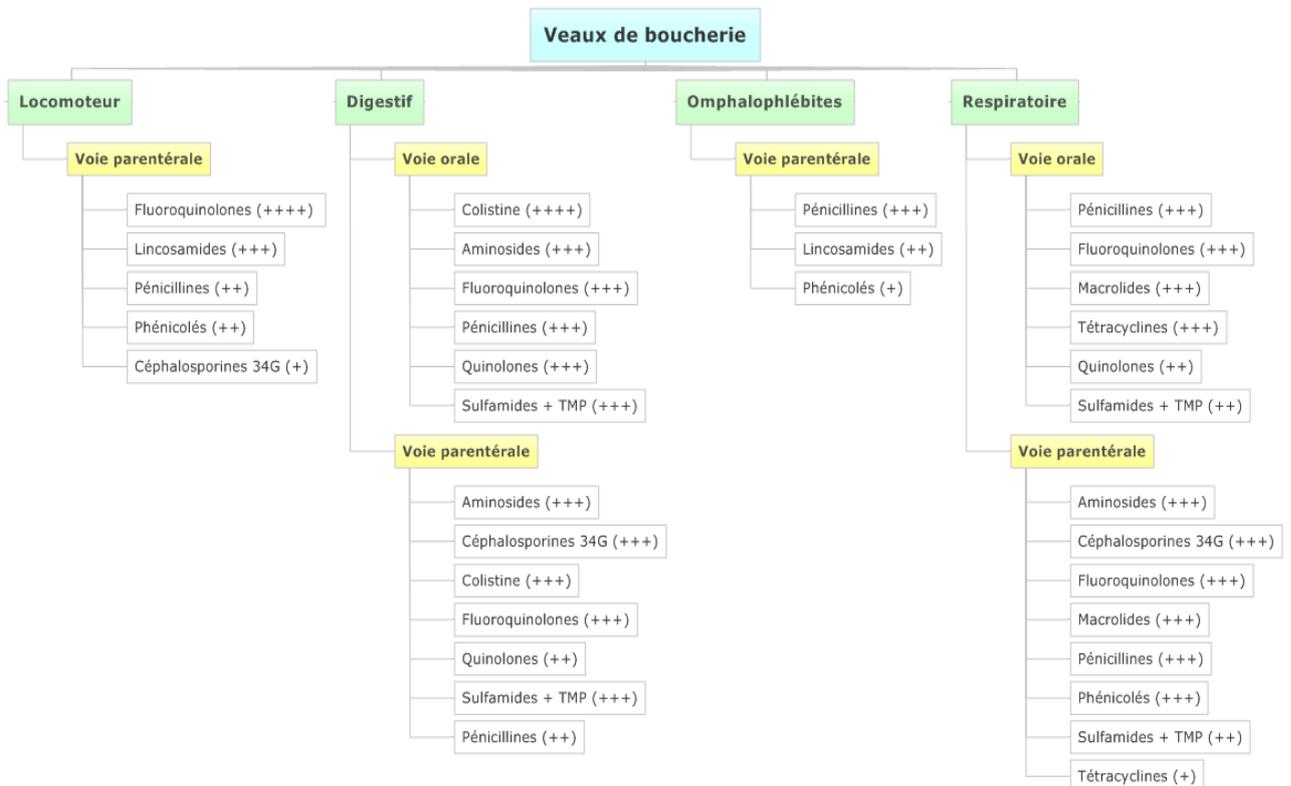
Cartographie 14 : Jeunes bovins en engraissement



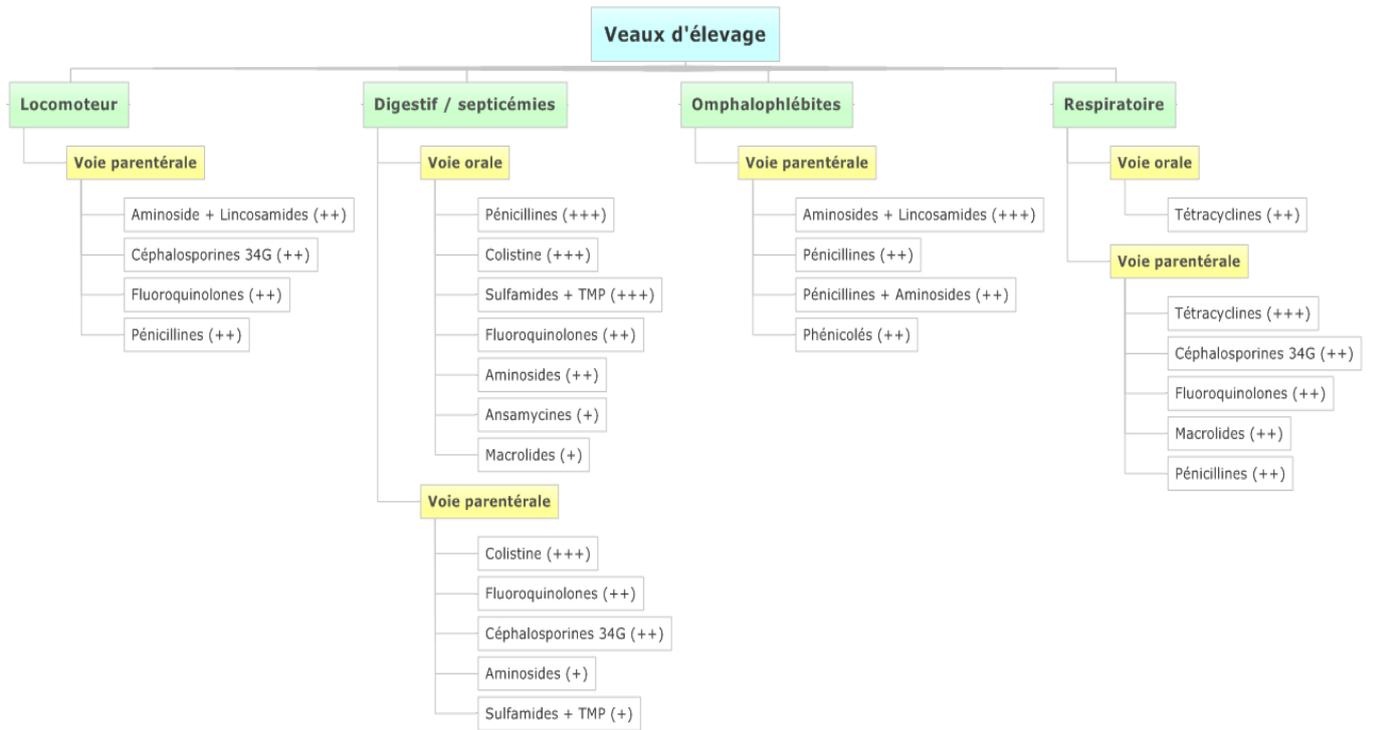
Cartographie 15 : Pré-troupeau laitier et allaitant



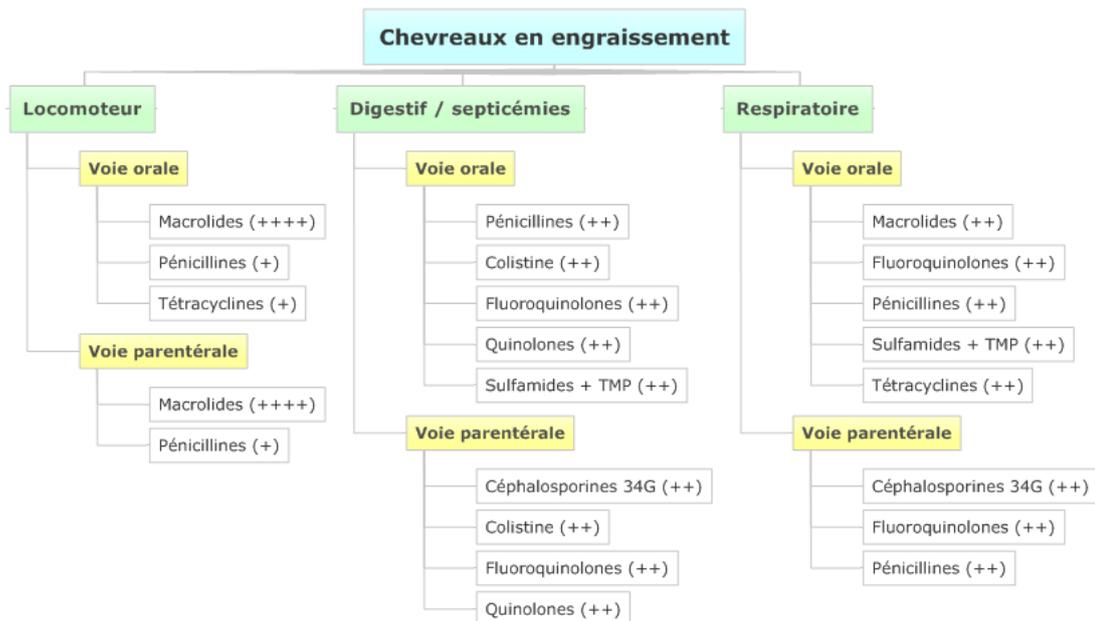
Cartographie 16: Veaux de boucherie



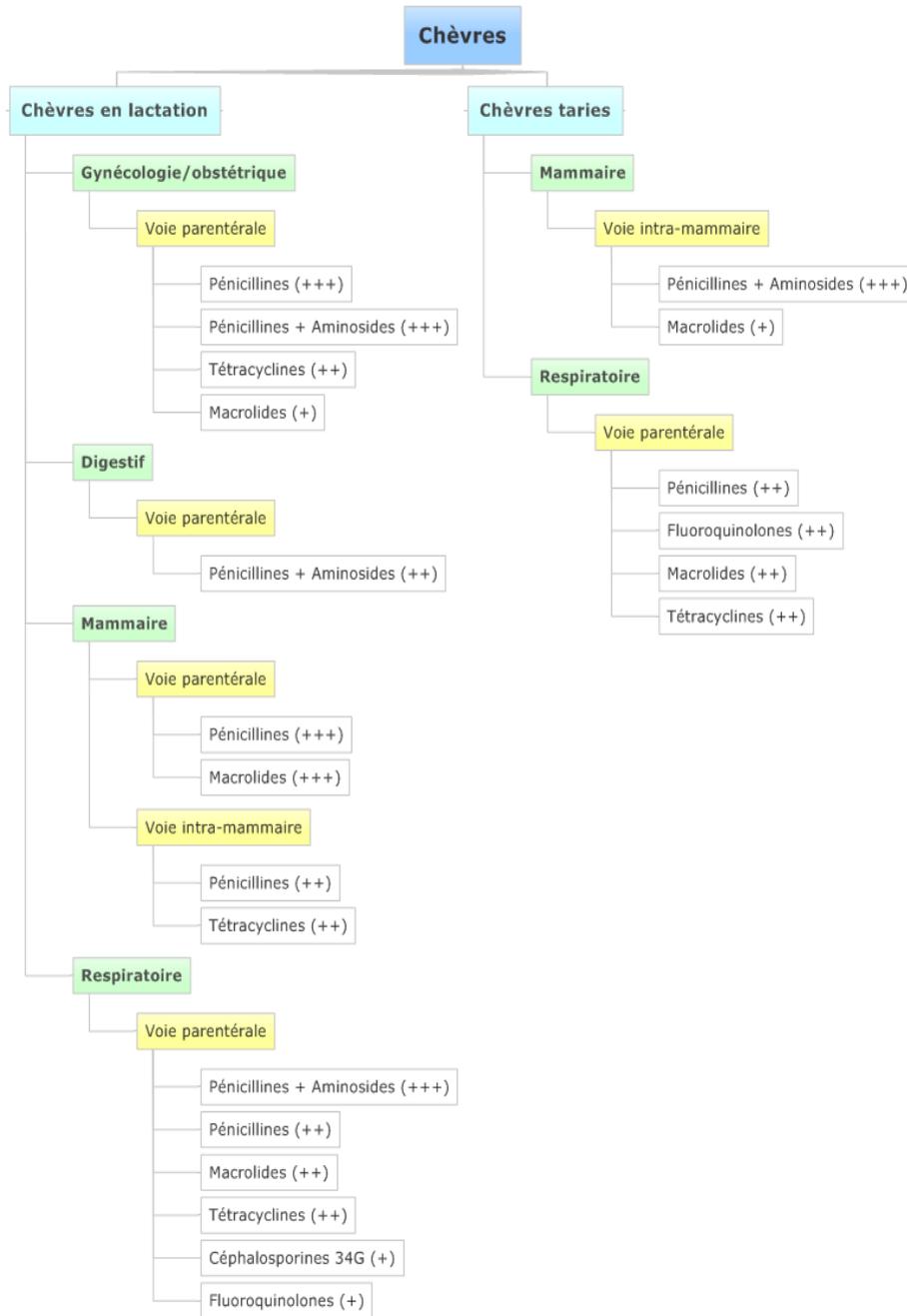
Cartographie 17: Veaux d'élevage



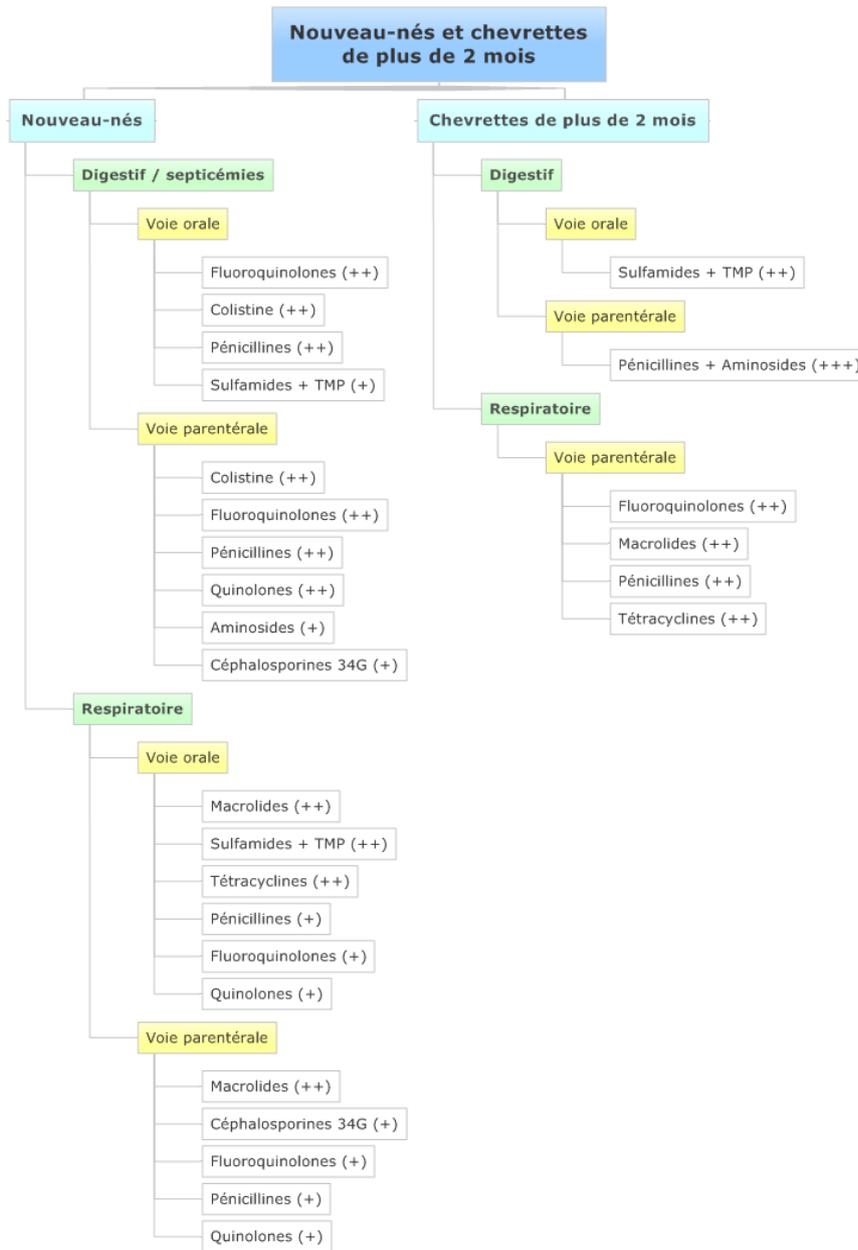
Cartographie 18 : Chevreux d'engraissement



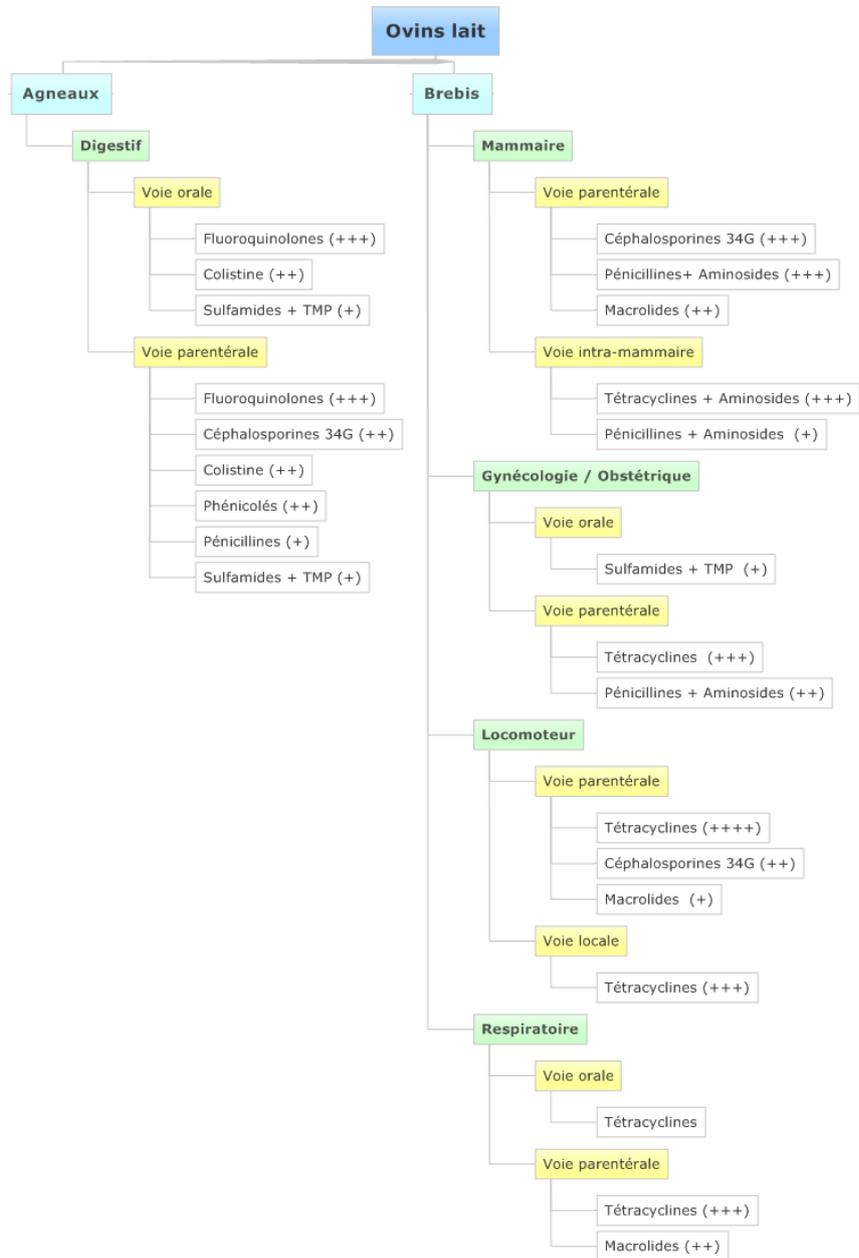
Cartographie 19: Chèvres



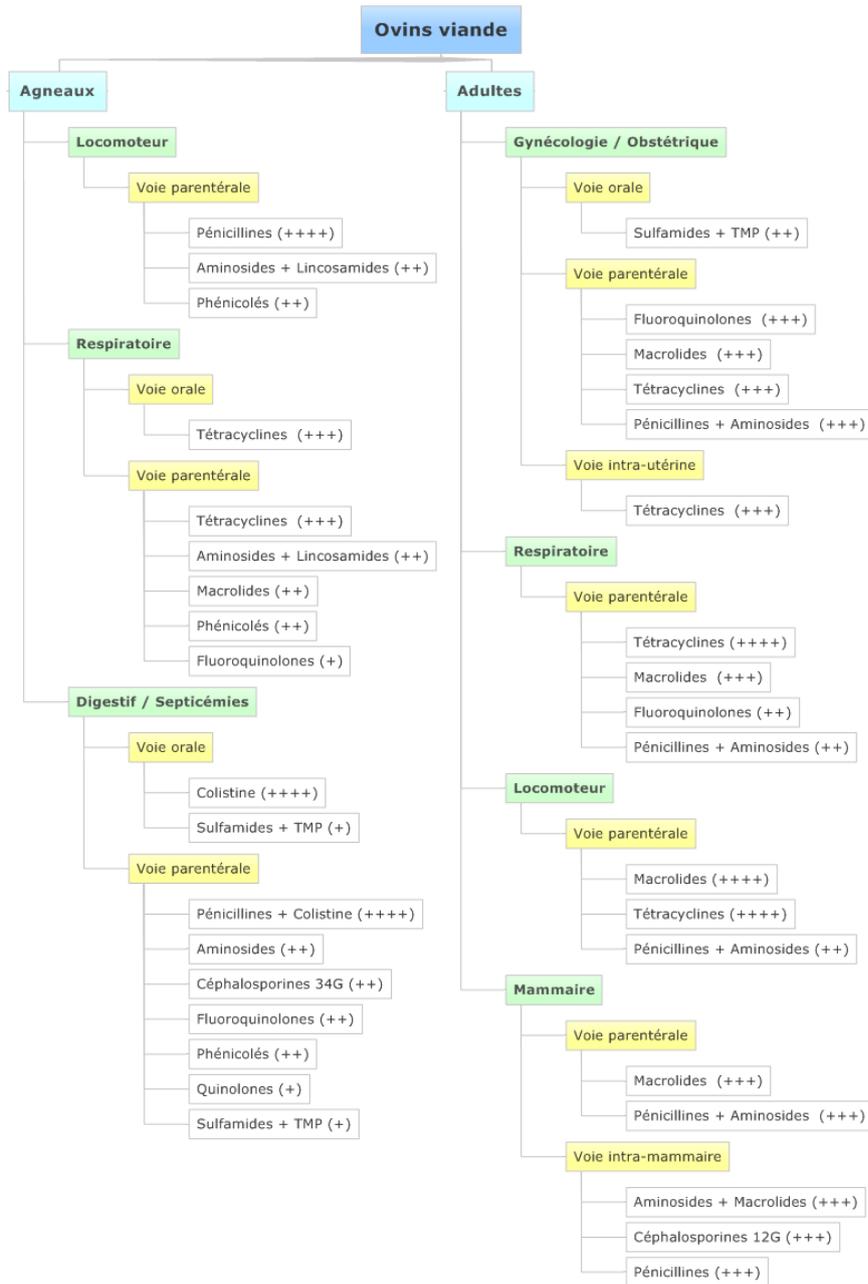
Cartographie 20: Nouveau-nés et chevrettes de plus de 2 mois



Cartographie 21 : Ovins lait



Cartographie 22 : Ovins viande



4.4.5 Evolution des ventes d'antibiotiques en production bovine sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

Il est important de préciser que l'analyse globale telle que réalisée par l'Anses-ANMV ne permet pas de faire la part de l'utilisation des antibiotiques entre les différentes catégories de bovins. Il est notamment particulièrement délicat, à travers ces chiffres, d'apprécier l'utilisation des antibiotiques dans les élevages de veaux de boucherie.

Par ailleurs, dans la détermination de l'ALEA lié aux antibiotiques administrés en intramammaire, il est difficile d'attribuer une valeur de poids vif traité, élément pourtant indispensable au calcul de cet indicateur d'exposition. Cette voie n'est donc pas prise en compte dans l'expression des résultats en ACDkg et ALEA pour la filière bovine (Figure 17). Il est en revanche plus aisé que pour les autres voies d'estimer le nombre de traitements administrés (sous l'hypothèse du respect de la posologie de l'AMM).

Compte tenu du nombre de vaches laitières et du nombre de traitements intra-mammaires, en 1999, il a été vendu l'équivalent de 1,68 traitements intramammaires par vache laitière et en 2012, l'équivalent de 1,58 traitements par vache laitière, soit une diminution de 6,5% du nombre de traitements par vache laitière.

Compte tenu des variations de la masse de bovins, l'exposition des bovins aux antibiotiques, toutes familles confondues, a augmenté de 22,7% sur la période de suivi. L'exposition a diminué de 4,6% sur les 5 dernières années.

En 2012, les bovins sont traités majoritairement avec des pénicillines, puis avec des tétracyclines, des macrolides, des aminoglycosides, viennent ensuite les traitements à base de céphalosporines de dernières générations et de fluoroquinolones.

Entre 2008 et 2012, l'exposition aux céphalosporines de dernières générations, aux macrolides et aux fluoroquinolones a augmenté respectivement de 36,3%, de 20,2% et de 13,1%.

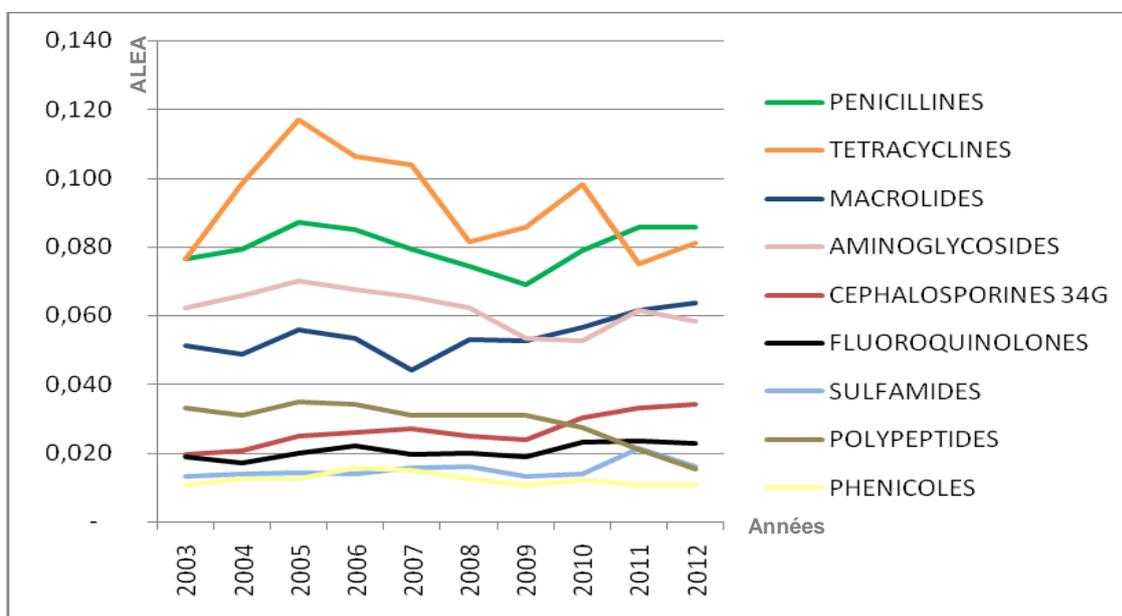


Figure 17 : Evolution de l'exposition des bovins aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.4.6 Evolution des ventes d'antibiotiques en productions ovine et caprine sur 10 ans

Compte tenu des variations de la masse d'ovins et de caprins potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition de ces animaux aux antibiotiques reste stable sur les 10 dernières années. En 2010, l'exposition a atteint un niveau très bas non expliqué et en 2011 et 2012, l'exposition atteint un niveau voisin de celui de 2007 (Figure 18).

Les injectables et les prémélanges médicamenteux sont de moins en moins utilisés pour traiter les ovins et les caprins. En 2012, les ovins et caprins sont traités majoritairement avec des tétracyclines, puis avec des polypeptides, viennent ensuite les traitements à base de sulfamides et triméthoprime. Aucune exposition aux céphalosporines ou des fluoroquinolones n'est observée en raison de la non autorisation de ces antibiotiques sous forme orale ou injectable dans la production d'ovins et de caprins.

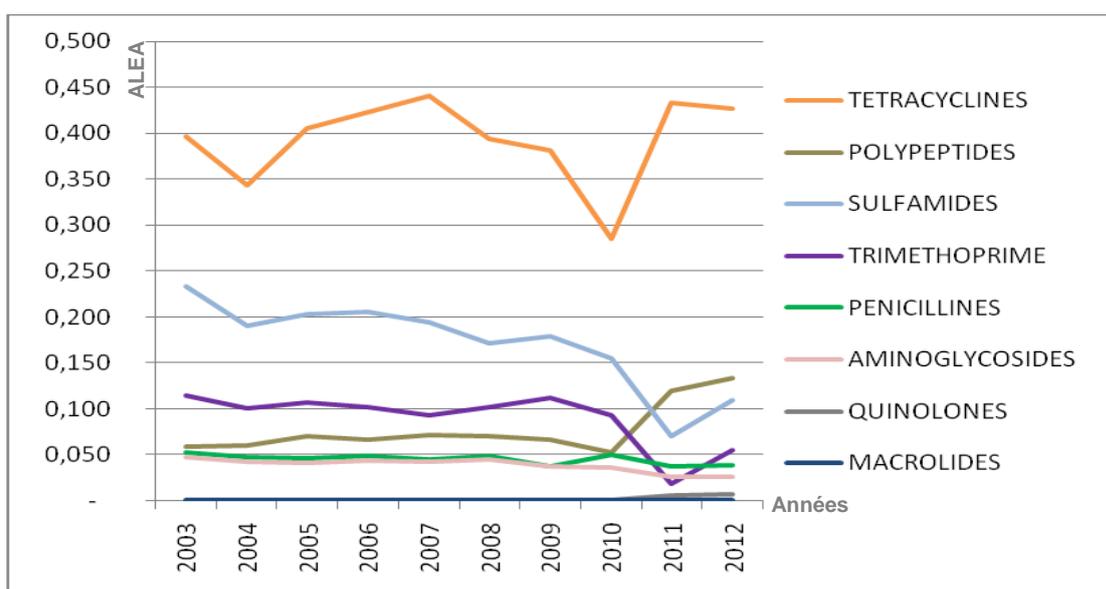


Figure 18 : Evolution de l'exposition des ovins et caprins aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.4.7 Principales résistances aux antibiotiques

L'ensemble des données de résistance chez les bactéries pathogènes animales est disponible dans le rapport annuel du réseau Résapath (Anses, 2013b). Chez les ruminants, une tendance majeure domine, celle de l'augmentation de la résistance aux céphalosporines de troisième et quatrième générations, représentées par le ceftiofur et la cefquinome.

Les premières observations de résistance à ces molécules en élevage bovin en France ont été faites en 2005 (Meunier *et al.*, 2006), et correspondaient à la diffusion de gènes BLSE (voir définition précédemment). Depuis 2006, le nombre de souches d'*E. coli* bovines résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ne cesse d'augmenter (Figure 19). Au contraire, la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations chez *Salmonella* reste marginale (Madec *et al.*, 2011).

4.4.7.1 Entérobactéries

Les différents stades de production sont très différemment concernés. La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations est quasi-exclusivement retrouvée chez les souches d'*E. coli* isolées de gastro-entérites néo-natales et atteint des niveaux proches de 10% (Valat *et al.*, 2012). Au contraire, une étude récente chez les entérobactéries responsables de mammites bovines (*E. coli* très majoritaire) montre une prévalence de BLSE de 0,4% (Dahmen *et al.*, 2013). En 2010, le Résapath a également identifié la première souche d'*E. coli* productrice de BLSE chez

un chevreau (Dahmen *et al.*, 2012). Ce résultat montre que les petits ruminants ne sont pas épargnés, en particulier au même stade de production que chez les bovins (veaux). Le gène BLSE (*bla*_{CTX-M-1}) était, en outre, porté par un plasmide conjugatif (Incl1/ST3) abondamment décrit en France chez des souches d'*E. coli* aviaires et de *Salmonella* Typhimurium bovines, aviaires et humaines.

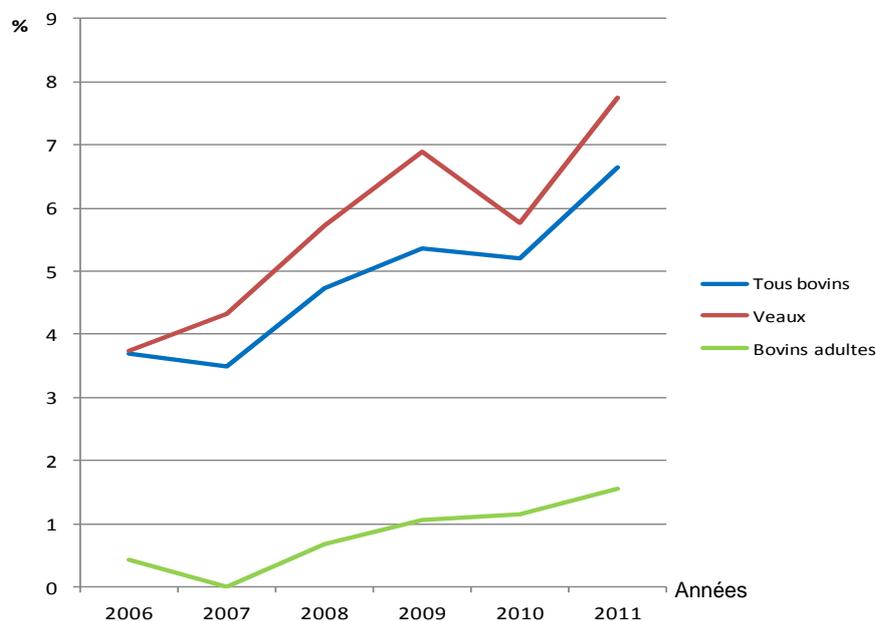


Figure 19 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non-sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins (2006-2011).

La notion de multi-résistance doit également être prise en compte chez les entérobactéries, dans la mesure où plusieurs gènes de résistance sont souvent co-localisés génétiquement, et donc que l'usage de certaines molécules permet de co-sélectionner la résistance à d'autres molécules. Le tableau ci-dessous (Tableau 11), (Anses, 2013b) rappelle l'importance quantitative des co-résistances chez les bovins. Sur le plan qualitatif, (toutes maladies confondues), par exemple parmi les souches résistantes au ceftiofur, 95% le sont aussi à la tétracycline (vs 73% de résistance à la tétracycline pour l'ensemble des souches), et 57% le sont aussi aux fluoroquinolones (vs 26% pour l'ensemble des souches). De plus, 74% des souches résistantes au ceftiofur et à la tétracycline le sont aussi à l'association triméthoprim-sulfamides (vs 33% de résistance à l'association pour l'ensemble des souches)

Tableau 11 : Nombre et proportions de souches résistantes (R+) parmi une liste de 5 antibiotiques chez *E. coli* pour les bovins

Nombre de résistance(s) (R+)	Bovins	
	N	%
0	753	22,8
1	1158	35,0
2	624	18,9
3	411	12,4
4	285	8,6
5	73	2,2
Total	3304	100

Par ailleurs, si la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération des entérobactéries pathogènes bovines (dont principalement *E. coli*) évolue clairement à la hausse, d'autres situations sont beaucoup plus stables, tout en présentant des taux élevés. C'est le cas pour l'amoxicilline,

pour laquelle les proportions de souches d'*E. coli* résistantes issues de gastro-entérites néo-natales atteignent chaque année le taux d'environ 85 % des souches testées. C'est également le cas au sein des autres familles d'antibiotiques. Ainsi, depuis 2006, les taux de résistance aux fluoroquinolones, aux sulfamides ou aux tétracyclines apparaissent constants, et respectivement de l'ordre de 25-28% (fluoroquinolones), et de 80-85% (sulfamides et tétracyclines) (Anses, 2013b).

4.4.7.2 Salmonelles

En parallèle, le genre *Salmonella*, peu responsable d'infections chez les bovins, affiche depuis plusieurs années une tendance constante à la réduction de son niveau de résistance aux antibiotiques, en cohérence avec la fin de l'épisode lié à la diffusion massive du clone de *Salmonella* Typhimurium DT104. Ce clone épidémique a émergé au cours des années 1990 chez les bovins et chez l'homme, et présentait un phénotype de penta-résistance généralement uniforme, conférant la résistance à cinq familles d'antibiotiques (phénicolés, aminosides, béta-lactamines, sulfamides, tétracyclines). Les gènes responsables étaient portés par une structure génomique appelée *Salmonella Genomic Island* (SGI1), essentiellement transmise par diffusion des souches bactériennes elles-mêmes, plutôt que par échange de matériel génétique entre souches différentes. Un état des lieux récent en filière bovine a montré que les souches de salmonelles sont, aujourd'hui, principalement sensibles aux antibiotiques et que, dans le cas contraire, ces souches portent l'ilôt SGI1 dans sa forme la plus classique, dans une tendance résiduelle de fin d'épidémie (Targant *et al.*, 2010a). Quelques variants moléculaires de SGI1 sont parfois observés, au hasard des événements de recombinaisons génétiques, mais ce phénomène reste rare (Targant *et al.*, 2010b).

4.4.7.3 Pasteurelles

De même, les bactéries du groupe des pasteurelles au sens large (*Pasteurella*, *Mannheimia*...) conservent encore un très haut niveau de sensibilité aux antibiotiques. Les premières béta-lactamases hébergées par ces espèces bactériennes et décrites dans la fin des années 80, pouvaient faire craindre une évolution comparable à celle observée aujourd'hui chez *E. coli*. Cette situation n'a pas été constatée. La sensibilité au florfenicol est également restée quasi-complète, malgré l'usage important de cette molécule depuis sa mise sur le marché en 1995 pour lutter contre les infections respiratoires en élevage. A ce titre, la première (et la seule) pasteurelle bovine française hébergeant un gène de résistance au florfenicol (le gène *floR*) a été décrite en 2006 dans l'espèce *Pasteurella trehalosi* à partir d'une souche isolée d'une infection respiratoire bovine, montrant par là la dimension marginale de ce cas (Kehrenberg *et al.*, 2006). En revanche, la résistance au florfenicol est détectable chez environ 23% des souches d'*E. coli* isolées de gastro-entérites néo-natales, malgré une absence d'indication de cette molécule pour cette affection.

4.4.7.4 Staphylocoques et streptocoques

S'agissant des pathogènes majeurs à Gram positif des bovins (staphylocoques, streptocoques), la tendance est également très stable. Le staphylocoque à coagulase positive pathogène des bovins est très essentiellement représenté par le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), qui reste majoritairement sensible à la plupart des antibiotiques. Environ 40% des souches de *S. aureus* possèdent néanmoins le gène *blaZ*, qui leur confère la résistance à la pénicilline G. La résistance à la méticilline est exceptionnelle et l'un des seuls clones de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) isolé en France d'une infection bovine (mammites clinique) s'est révélé être un clone épidémique humain (clone Géraldine) (Haenni *et al.*, 2011). Le clone CC398, très prévalent chez le porc, est quasi absent chez les bovins en France. Très récemment (juin 2011), une étude a décrit, au Royaume-Uni et au Danemark, des souches de SARM d'origines bovine et humaine présentant un nouveau variant du gène *mecA* (dénommé *mecC*), localisé au sein d'une nouvelle cassette SSC*mec* de type XI. Ces souches ont la particularité de présenter une résistance phénotypique à la méticilline ne pouvant être confirmée par l'amplification spécifique du gène *mecA*. Par ailleurs multi-sensibles aux autres classes d'antibiotiques, ces souches peuvent être considérées à tort comme n'étant pas des SARM, et donc être traitées avec des béta-lactamines, risquant ainsi de conduire à un échec thérapeutique. Deux souches bovines provenant du même département ont été identifiées fin 2011 en France par le Résapath (Laurent *et al.*, 2012), et des études se poursuivent sur la distribution de ces clones chez l'animal en France.

Les streptocoques bovins (et donc très majoritairement *Streptococcus uberis*) sont également faiblement résistants et ce, de façon constante depuis 2006. Les principales résistances constatées le sont vis-à-vis des macrolides et lincosamides (Haenni *et al.*, 2010) (20% des souches testées à l'érythromycine et la lincomycine en 2009 sont résistantes ou intermédiaires à ces antibiotiques).

4.4.7.5 Mycoplasmes

Enfin, dans le cadre d'un projet spécifique, l'antibiorésistance des deux mycoplasmes les plus délétères sur le territoire national : *M. bovis* pour les bronchopneumonies infectieuses et enzootiques (BPIE) chez le veau et *M. agalactiae* pour l'agalactie contagieuse des petits ruminants a été étudiée. Pour *M. bovis*, un glissement est observé vers des CMI élevées des souches récentes (>2010) comparées à des souches plus anciennes (1978-1979), et ce pour les principales familles d'antibiotiques : macrolides (tylosine, tilmicosine, tulathromycine), aminosides (spectinomycine), tétracyclines (oxytétracycline) et fluoroquinolones (enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin). Pour le florfenicol, la population de souches anciennes présentait déjà une sensibilité diminuée. Le fait que ces résistances aient été acquises en 30 ans et de façon universelle (toutes les souches et la plupart des familles antibiotiques) constitue un vrai critère d'alerte. L'hypothèse principale est que *M. bovis* soit victime de dommages collatéraux d'une antibiothérapie ne le ciblant pas spécifiquement. En effet, les BPIE sont souvent multifactorielles et les *Pasteurellaceae* font l'objet de traitements antibiotiques réguliers. Pour *M. agalactiae*, en filière ovine, où les pratiques antibiotiques sont différentes, la tendance à la perte de sensibilité est beaucoup plus modérée et touche essentiellement les macrolides.

4.5 Filière cunicole

4.5.1 Organisation de la filière

La production cunicole française s'élève à 65 000 tonnes équivalent carcasse chaque année. Elle est assurée par des élevages de plus en plus spécialisés et dont la taille moyenne augmente régulièrement. La cuniculture française se situe au 4^e rang mondial, après la Chine (700 000 t), l'Italie (225 000 t) et l'Espagne (105 000 t). Ces 4 premiers pays producteurs représentent près de 72 % de la production mondiale estimée entre 1,2 et 1,8 million de tonnes selon la FAO. Cette production a augmenté de 30% au niveau mondial, depuis 2005. Depuis l'adhésion des nouveaux pays membres, l'Union Européenne à 25 représente une production d'environ 520 000 t. C'est donc la seconde zone productrice du monde, après la Chine. Pour la France, les échanges globaux de lapin (import/export) sont légèrement excédentaires (environ 1500 t). La fabrication d'aliments composés pour le lapin est d'environ 450 000 t.

Cependant, la production cunicole française reste encore aujourd'hui difficile à apprécier avec précision. Ainsi en 2010, le RGA (Recensement général agricole) comptabilisait 3200 exploitations cunicoles (naisseur et engraisseur) détenant plus de 20 femelles reproductrices, mais le nombre d'exploitations diminue régulièrement (4880 en 2000), en raison d'une rationalisation importante de la filière qui entraîne une hausse de la taille moyenne des élevages, désormais d'environ 500 femelles. Ces élevages spécialisés (n=1300 environ avec plus de 200 femelles) sont concentrés pour 75% dans 5 grandes régions en France, dont 65% dans le grand ouest (Bretagne, Pays de la Loire, Poitou- Charentes). Néanmoins, en 2011, environ 30% de la production nationale de lapins est fournie par des éleveurs indépendants (non adhérents à des groupements de producteurs), répartis sur l'ensemble du territoire, mais pour lesquels il est difficile d'obtenir des données précises.

Actuellement, le principal signe officiel de qualité développé par la filière est la production sous certification de conformité (1/3 des élevages). La production "label rouge" reste marginale (10 à 15 éleveurs), en raison de coûts de production élevés (et des difficultés de maîtrise sanitaire), tandis que la production "biologique" reste confidentielle (15 à 25 éleveurs) pour les mêmes raisons que précédemment.

4.5.1.1 Contexte technico-économique de la filière

L'évolution de la production s'est accompagnée d'une plus grande spécialisation des élevages, bien que la diversité persiste. Les exploitations cunicoles françaises doivent s'adapter aux exigences de compétitivité inscrites dans le fonctionnement des marchés. Sur le long terme ceci nécessite une réduction des coûts de production, avec de fortes variations entre exploitations. Cette réduction a été possible grâce à l'amélioration de l'efficacité des élevages (productivité de l'atelier maternité, coût alimentaire, etc.). Toutefois, ces tendances "positives" sont actuellement mises à mal du fait de l'augmentation du prix de l'aliment, en relation avec la conjoncture internationale sur le prix des céréales qui reste toujours fluctuante et défavorable. Bien qu'il soit difficile de quantifier exactement le nombre d'emplois générés dans l'amont et l'aval de la filière, on peut estimer que chaque élevage génère de 3 à 4 emplois induits, ce qui correspondrait pour les 1300 élevages spécialisés à plus de 5000 emplois induits.

La consommation française de viande de lapin est estimée à 1,2 kg par habitant et par an. Comme pour les autres viandes, cette consommation tend à se réduire, sachant que la vente de viande de lapin est assurée à 74% dans les grandes et moyennes surfaces. Les produits découpés progressent aux dépens du produit classique "carcasse entière". La viande de lapin ne présente aucun défaut majeur de qualité. Ses qualités nutritionnelles et diététiques sont reconnues : riche en protéines et pauvre en lipides (peu de cholestérol), riche en minéraux mais pauvre en sodium, reconnue comme une source d'acides gras omega3 avec un faible ratio omega3/omega6 (de 4 à 6).

L'élevage cunicole présente quelques atouts :

- ✓ un élevage à taille humaine et générateur d'emplois (gestion de 450 femelles par UTH pour un revenu d'environ 1,5 fois le SMIC, et pour 35 h/semaine) ;
- ✓ une alimentation moins compétitive avec celle de l'Homme comparativement à d'autres monogastriques (porc, volailles), car le lapin est un herbivore et son alimentation doit

- contenir une part importante de matières végétales fibreuses non consommées par l'Homme (luzerne, paille, etc.) ;
- ✓ un investissement modéré qui permet un revenu complémentaire dans une exploitation ;
- ✓ un animal facilement manipulable, sans risques ni effort physique élevé (de nombreux éleveurs sont des femmes).

4.5.1.2 Conduite de l'élevage

Le modèle naisseur-engraisseur est présent pour la quasi-totalité des élevages. Les exploitations cunicoles restent en grande majorité familiales (1 à 2 UTH). Les lapines présentes dans les élevages de production sont issues d'élevages de multiplication, eux-mêmes approvisionnés par des élevages de sélection (structure pyramidale de la sélection). Les femelles de production sont donc très majoritairement issues de croisements (Néo-Zélandais Blanc x Californien), dont les lignées sont souvent issues de schéma de sélection de l'INRA. C'est un système pyramidal de production d'animaux au potentiel génétique amélioré. L'utilisation de l'insémination artificielle (IA) est très largement majoritaire (plus de 90 %). Cette pratique est associée à une conduite d'élevage en bandes, ce qui permet à la fois une meilleure maîtrise de la santé des animaux et une meilleure organisation du travail. Actuellement, le système d'un élevage en bande unique avec vide sanitaire régulier devient majoritaire, dans des salles d'élevage à l'ambiance entièrement contrôlée. Dans ce système, l'intervalle entre mise-bas est de 6 semaines, sachant que les lapins sont abattus entre 10 et 11 semaines d'âge. En 2010, le nombre moyen de lapereaux produits par femelle est d'environ 50, avec une taille moyenne de portée de 10.

4.5.2 Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

La maîtrise des risques sanitaires est l'enjeu prioritaire cité par les organismes professionnels. Ainsi, depuis 1997, l'épizootie d'entérococolite reste une menace importante pour la filière cunicole. L'agent responsable de cette maladie reste encore non identifié. En parallèle de la prophylaxie vétérinaire classique, d'autres techniques "préventives" participent à la réduction des maladies : rationnement et alimentation, élevage en bande, gestion de l'ambiance, mais également stratégies d'antibiothérapie à visée prophylactique ou métaphylactique. Ces stratégies visent à réduire la fréquence de deux principaux risques sanitaires : d'une part les troubles respiratoires fréquemment rencontrés chez les femelles reproductrices, et d'autre part les troubles digestifs fréquemment rencontrés chez les lapins en croissance. D'autres événements pathologiques restent significatifs en termes de fréquence : la myxomatose qui malgré la vaccination reste présente, la maladie hémorragique virale (VHD) avec l'arrivée d'un nouveau variant viral en 2011, les colibacilloses, staphylococcies et coccidioses.

Ainsi, les deux dernières études menées par l'Anses (Chauvin *et al.*, 2011; Chevance et Moulin, 2009) indiquent une forte consommation d'antibiotiques par la filière cunicole. Malgré ces problèmes de maladies (anciens et récurrents), les performances techniques d'élevage se sont maintenues voire améliorées (18 kg lapins vendus par IA pour le quart supérieur des élevages en moyenne durant les 3 dernières années).

Les principales affections touchant le lapin sont de type digestif et respiratoire avec quatre bactéries essentiellement impliquées : *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens*.

✓ ***Pasteurella multocida***

Cette bactérie est impliquée dans les lésions respiratoires et abcédatives qui affectent les reproducteurs mais aussi les lapins d'engraissement.

Les conséquences des pasteurelloses sont les suivantes :

- troubles respiratoires avec baisse de croissance et mortalité ;
- troubles de la reproduction et mammites ;
- lésions abcédatives augmentant les taux de saisies à l'abattoir.

✓ ***Staphylococcus aureus***

Comme la pasteurelle, le staphylocoque est impliqué dans les lésions respiratoires et abcédatives avec les mêmes conséquences sur les croissances, les mortalités, la reproduction, les mammites et les taux de saisies. On le retrouve également au niveau des lésions podales (maux de pattes).

✓ *Escherichia coli* et entérobactéries

Comme pour les autres espèces, certains sérotypes d'*E. coli* sont plus pathogènes, le plus redouté en production cunicole étant le O103.

Les troubles digestifs engendrés peuvent se manifester à différents stades et affecter tout types d'animaux. Néanmoins les troubles les plus fréquents se rencontrent chez les lapins d'engraissement (notamment pendant les deux semaines qui suivent le sevrage) et chez les lapereaux au nid (la semaine après la mise bas). Les reproducteurs peuvent être également affectés, mais moins fréquemment, et représentent surtout un réservoir potentiellement dangereux pour leur descendance.

Des troubles digestifs transitoires sont également rencontrés au moment du retrait de la boîte à nid (à 3 semaines d'âge). Ils ne sont pas liés à *E. coli* mais à une prolifération de klebsielles (bactérie opportuniste chez le lapin).

Enfin, de rares épisodes de salmonelloses peuvent être rencontrés avec des répercussions désastreuses sur les animaux (diarrhées à tous les stades, avortements en série). Cette affection, heureusement peu fréquente, demande une forte réactivité avec un traitement antibiotique lourd.

✓ *Clostridium perfringens*

Cette bactérie est souvent associée au syndrome "entéocolite" sans qu'elle puisse être identifiée comme étant l'élément causal. Sa prolifération justifie les prescriptions d'anti-clostridiens face à ce syndrome. Le syndrome "entéocolite" touche préférentiellement des animaux en croissance, notamment en fin d'engraissement, mais il peut affecter de manière plus exceptionnelle des animaux avant sevrage, des animaux du précheptel, voire les reproducteurs. Ce syndrome est particulièrement traumatisant pour les éleveurs de lapins depuis 1997, puisque l'étiologie de la maladie demeure toujours non précisée, et qu'il demeure actuellement la principale cause de prescription d'antibiotiques chez le lapin en croissance.

Divers éléments peuvent conduire à privilégier une prescription d'antibiotique plutôt qu'une autre, que ce soit pour le principe actif ou pour la forme galénique. Cette partie vise à les classer en les illustrant de quelques exemples non exhaustifs.

✓ La toxicité

Plusieurs antibiotiques sont toxiques chez le lapin, notamment les bêtalactamines et la lincomycine, et donc proscrits en élevage cunicole.

D'autres antibiotiques présentent des doses efficaces proches des doses toxiques et sont utilisés avec prudence, c'est le cas de la tylosine, de la dihydrostreptomycine à forte dose, de la colistine par voie parentérale à très forte dose. Cette toxicité varie selon le microbisme intestinal des lapins.

✓ Les exigences administratives (réglementation et cahiers des charges)

L'espèce lapins dispose de peu de spécialités avec AMM. De plus certaines molécules ne disposent d'AMM que pour une forme galénique particulière et/ou un dosage donné.

L'apramycine, par exemple, dispose d'une AMM en prémélange mais pas en poudre orale. La tilmicosine dispose de l'AMM en prémélange mais pas en solution buvable. La tiamuline dispose d'une AMM en prémélange médicamenteux à la dose de 2,5 mg/kg (32 ppm) et dans l'eau de boisson à une dose beaucoup plus élevée (16 mg/kg) mais n'a pas d'AMM en injectable. Enfin, la colistine dispose d'une AMM pour le lapin en poudre orale mais pas en solution buvable.

Outre les dispositions réglementaires, la filière cunicole a décidé, dès décembre 2011, d'appliquer certaines restrictions d'usage et mesures qui vont au-delà de la réglementation. L'usage restreint des sulfamides en est la meilleure illustration avec une utilisation qui se veut exceptionnelle et un temps d'attente conseillé à 21 jours. Enfin, certains cahiers des charges mentionnent clairement des restrictions d'usage des antibiotiques, leur emploi dans l'aliment est en particulier interdit sur une période donnée avant l'abattage, qui va bien au delà de la plupart des temps d'attente.

✓ Les temps d'attente

Le cycle de production du lapin est court et la prescription de certaines spécialités avec des temps d'attente longs pose un problème d'application. Dans le cadre de la cascade, les prescriptions hors AMM sont soumises à un temps d'attente forfaitaire minimal de 28 jours pour la viande. Ces temps d'attente peuvent parfois paraître surprenants : en effet l'apramycine, incorporée dans l'aliment (avec AMM) bénéficie d'un temps d'attente de 0 jour, alors que son administration dans l'eau de boisson (hors AMM) s'accompagne d'un temps d'attente forfaitaire de 28 jours.

Face à une maladie survenant peu de temps avant l'abattage, le choix d'un antibiotique à temps d'attente plus court peut être privilégié. Par exemple, en cas de colibacillose, le temps d'attente de la colistine en poudre orale est de 7 jours (différent d'ailleurs pour d'autres espèces) alors que celui de la néomycine en poudre orale est de 14 jours aux doses AMM.

✓ Les aspects pratiques

Certaines spécialités antibiotiques, notamment des poudres orales et solutions buvables présentent des problèmes de solubilité selon la qualité de l'eau d'abreuvement. A la suite d'un problème rencontré, l'éleveur se montre ensuite très récalcitrant pour un nouvel usage.

Par ailleurs, la forme buvable est parfois préférée à une forme injectable soit pour un problème de main d'œuvre (l'injection d'un gros lot de lapines représente une forte charge de travail), soit pour des raisons personnelles (éleveur n'appréciant pas les injections), soit enfin pour des raisons sanitaires (myxomatose ou staphylococcie dans l'élevage) pour lesquelles l'aiguille peut être un vecteur.

Enfin, certains problèmes d'appétence peuvent se poser. Citons notamment l'inappétence de la tiamuline en solution buvable, qui est décrite dans l'AMM (mention sur le médicament).

Les élevages de lapins ne disposent pas pour la plupart d'un double circuit d'eau équipé de vannes permettant un choix dans les animaux traités. Bien souvent l'ensemble du lot est traité, ce qui pose un problème souvent cornélien : doit-on traiter dès le début de l'apparition de la maladie sur le lot ou faut-il attendre qu'il y ait un certain pourcentage de malades ?

Les aspects pratiques pour une administration des thérapeutiques par voie alimentaire connaissent des écueils importants :

- L'éleveur doit théoriquement attendre qu'un silo soit vide pour pouvoir commander son aliment médicamenteux, ce qui exclut *de facto* une intervention en urgence via l'aliment ;
- La dose administrée est fonction de l'ingéré, qui varie énormément selon le cycle pour les reproducteurs et selon l'âge pour les lapins à l'engraissement : il faut donc bien cibler les stocks d'aliment ou, à défaut, le nombre de silos, pour pouvoir intervenir à un stade idéal. A titre d'exemple, traiter des lapines avec l'apramycine dans l'aliment autour des mises bas nécessite une dose de 170 ppm alors qu'à 20 jours cela nécessite une dose de 120 ppm. Ce point est tout particulièrement important pour les molécules pouvant être utilisées en dose dépendance sur les entérobactéries ;
- Traiter par voie alimentaire seulement une partie des animaux n'est pas envisageable à coût raisonnable ;
- Enfin, l'éleveur est tenté de traiter longtemps dans l'aliment pour des raisons de simplicité (pas d'intervention de sa part), ce qui peut avoir un impact très négatif sur la sélection des flores commensales. Ces traitements sur de longues durées ont potentiellement un effet négatif sur le développement des organes immunitaires et donc sur le statut immunitaire. Des études restent toutefois nécessaires pour démontrer ce dernier point ;
- Ces traitements sur de longues durées ont également un effet négatif sur le développement des organes immunitaires et le développement de l'immunité.

✓ Le spectre d'action et les analyses bactériologiques

Un traitement antibiotique pourra être privilégié à un autre lorsque, à la lecture des antibiogrammes disponibles, il présente une efficacité sur plusieurs pathogènes (*Staphylococcus* et *Pasteurella* notamment).

✓ Le coût

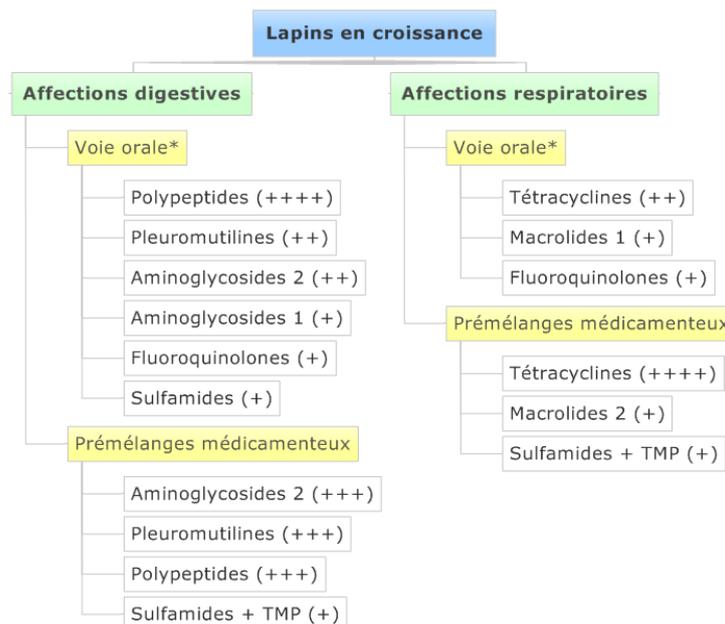
Dans le choix du traitement entre évidemment une composante économique : le coût, raisonné en euros/tonne de poids vif traité, peut être un facteur de choix pour l'éleveur, notamment en deuxième partie d'engraissement.

Les cartographies 23 et 24 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière cunicole. Sur ces cartographies, la voie orale* regroupe les administrations *per os* autres que *via* les prémélanges médicamenteux.

A signaler certaines pratiques pouvant nécessiter, bien que non systématiquement répertoriées, une évaluation vis-à-vis du risque de développement de l'antibiorésistance :

- L'emploi en systématique dans certains élevages de la gentamicine par voie injectable sur les reproductrices ou dans la « poudre au nid ».
- Le dosage de l'apramycine réellement administré aux animaux du fait de leur rationnement (la posologie requise est de 10mg/kg de poids vif). En effet, l'apramycine est distribuée *via* l'aliment, qui est dosé à 100ppm. Compte tenu du nécessaire rationnement des lapins, la dose de 10mg/kg n'est pas toujours respectée. Ainsi par exemple, un lapin au sevrage d'un kilo de poids vif recevant une ration de 80 grammes par jour d'un aliment supplémenté à 100ppm d'apramycine reçoit en fait une dose de 8 mg/kg de poids vif. Le risque de sous-dosage n'est donc pas négligeable. Il est à noter que les taux de résistance à l'apramycine en Italie sont beaucoup plus élevés qu'en France (Perugini, 2005) et pourraient être mis en relation avec la pratique dans ce pays, qui consiste à utiliser l'apramycine à 50ppm.
- Les injections uniques d'enrofloxacin sur les lapines.

Cartographie 24 : lapins en croissance



4.5.3 Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière cynicole sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

Compte tenu des variations de la masse de lapins potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition des lapins aux antibiotiques a diminué de 29,9% sur les 5 dernières années. Entre 2011 et 2012, l'exposition a diminué de 19,9% (Figure 20).

Alors qu'au début des années 2000, environ 90% du poids vif traité de lapins correspondaient à un traitement par prémélanges médicamenteux, en 2011 cette forme pharmaceutique représente 58,3% de ce poids vif traité. Les lapins sont peu traités par voie parentérale car les traitements sont plutôt collectifs et administrés par l'aliment ou l'eau de boisson.

En 2012, les lapins sont traités majoritairement avec des tétracyclines, des aminoglycosides, viennent ensuite les traitements à base de sulfamides et triméthoprime, les traitements à base de pleuromutilines et les traitements à base de polypeptides (colistine et bacitracine).

Aucune spécialité vétérinaire contenant des pénicillines, céphalosporines n'est autorisée pour la production cynicole. Depuis 2013, un médicament à base de fluoroquinolones a une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce cynicole.

Les lapins sont peu traités par voie parentérale, les traitements sont plutôt collectifs et administrés par l'aliment ou l'eau de boisson.

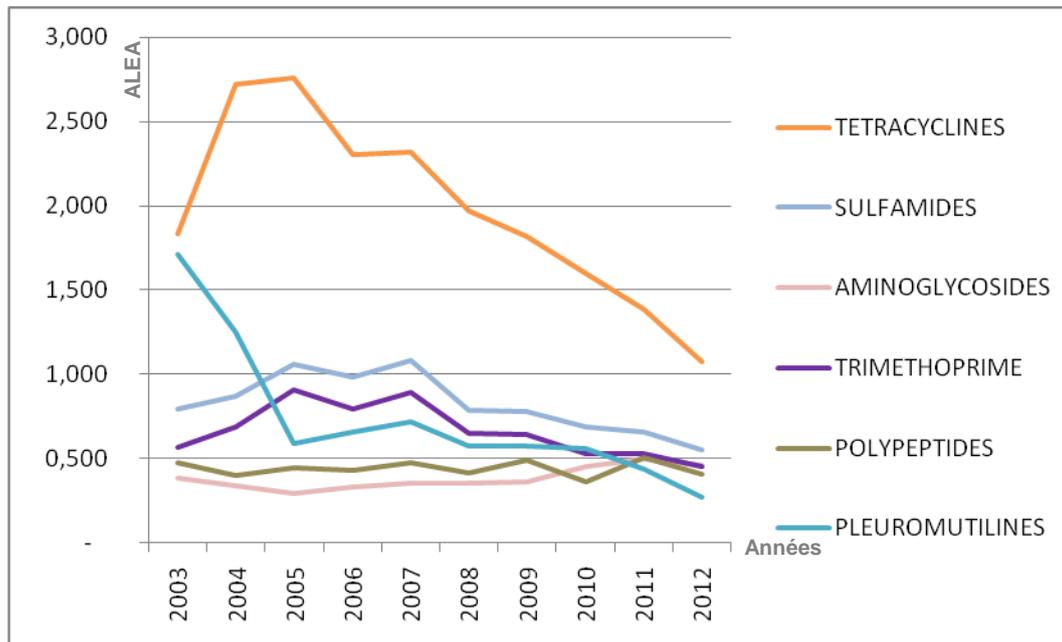


Figure 20 : Evolution de l'exposition des lapins aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012 (en ALEA)

4.5.4 Principales résistances aux antibiotiques

Entre 2008 et 2012, 6301 antibiogrammes relatifs au lapin ont été enregistrés par l'Anses via le réseau Résapath. Ils ont été transmis par 50 laboratoires, dont sept représentaient 90% des données. Les trois bactéries majoritaires étaient *E. coli* (32%), *P. multocida* (29%) et *S. aureus* (21%).

4.5.4.1 *E. coli*

Avec plus de 99% d'*E. coli* sensibles au ceftiofur tous les ans depuis 2008, le lapin est l'une des espèces animales où la problématique des BLSE est quasi-inexistante. Concernant les autres antibiotiques les plus fréquemment testés, il n'est pas noté d'évolution notable. Il semble néanmoins y avoir une tendance à une augmentation de souches sensibles à la tétracycline et au triméthoprime-sulfamide, phénomène qui reste à être confirmé dans les années à venir (Figure 21).

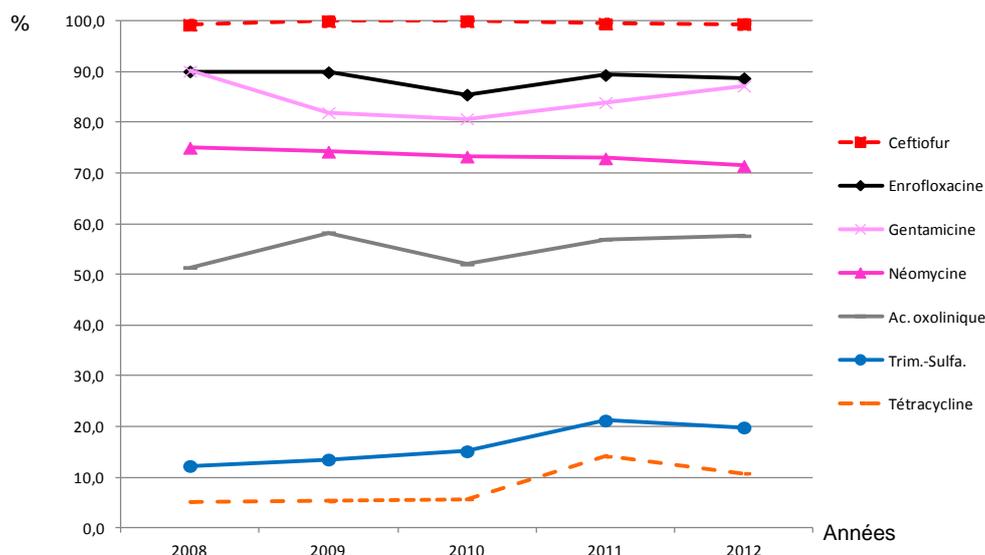


Figure 21 : Evolution de la proportion de *E. coli* sensibles aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le lapin, tous âges et infections confondus (Données Résapath)

4.5.4.2 Autres bactéries

4.5.4.2.1 *Pasteurella multocida*

En 2012, aucun antibiogramme ne montre de résistance de cette bactérie aux fluoroquinolones. De 95% à 99% des *P. multocida* isolées chez le lapin sont sensibles à de nombreux antibiotiques : gentamicine, tétracycline, tilmicosine, triméthoprim-sulfamide, fluméquine et ceftiofur (Tableau 12).

Tableau 12 : Sensibilité (% S) de *Pasteurella multocida* (N = 320) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le lapin en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Ceftiofur	198	99
Streptomycine 10 UI	206	66
Gentamicine 10 UI	258	98
Tétracycline	315	96
Doxycycline	262	96
Tilmicosine	313	98
Tiamuline	300	70
Fluméquine	167	98
Enrofloxacin	317	100
Danofloxacin	103	100
Triméthoprim-Sulfamides	288	97

Par ailleurs, les experts de la filière indiquent que les profils d'antibiorésistance des pasteurelles du lapin sont très stables. Seule la sensibilité vis-à-vis des triméthoprim-sulfamides présente un léger déclin. L'emploi des sulfamides a d'ores et déjà été limité dans la filière cunicole. Cette limitation a été confirmée dans un récent accord interprofessionnel.

4.5.4.2.2 *Staphylococcus aureus*

Concernant les bêta-lactamines, la grande majorité des *Staphylococcus aureus* (80%) isolés chez le lapin est sensible à la pénicilline G.

La céfoxitine n'apparaît pas dans le tableau car elle n'a été testée que sur 60 isolats. Parmi ces derniers, aucun n'a été détecté intermédiaire ou résistant à la céfoxitine, indiquant l'absence du gène *mecA* (SARM) chez ces souches. Plus de 88% des *S. aureus* sont sensibles à la tiamuline ou à l'enrofloxacin. Les proportions de sensibilité les plus faibles sont obtenues avec les macrolides et la tétracycline (32 à 37%) (Tableau 13).

Tableau 13 : Sensibilité (% S) de *Staphylococcus aureus* (N = 236) aux antibiotiques les plus fréquemment testés chez le lapin en 2012 (Données Résapath)

Antibiotique	Total (N)	% S
Pénicilline G	122	80
Gentamicine 10 UI	234	48
Tétracycline	234	35
Doxycycline	182	59
Erythromycine	171	32
Spiramycine	235	37
Tiamuline	227	90
Enrofloxacin	232	89
Triméthoprim-Sulfamides	210	53

4.6 Filières des chiens et des chats

4.6.1 Organisation des filières

Selon la définition de Queinnec (2000), le terme de filière inclut un ensemble d'agents et de facteurs concourant à une même production ; pour les filières canine et féline on peut identifier un certain nombre d'intervenants – en premier lieu les éleveurs puis, les associations canines et félines, les clubs de race, la société centrale canine, les sociétés de protection animale, les vétérinaires, les animaleries, les fabricants d'aliments, la presse spécialisée et en dernier lieu les propriétaires d'animaux de compagnie ou de travail. En 2012, les populations canine et féline s'élevaient respectivement à 7,42 millions de chiens et 11,41 millions de chats en France métropolitaine (FACCO / TNS SOFRES, 2012).

4.6.1.1 L'élevage canin

La typologie des élevages a donné lieu à un travail d'enquête résumé dans la thèse de Mathilde Marie Dr Vétérinaire, 2005 Toulouse. On opposait auparavant – mais ces notions restent encore pérennes- la notion d'élevage dit « familial » relevant d'une activité annexe pour un propriétaire de chiens à la notion d'élevage « professionnel » quand la production de chiots représentait la principale source de revenus de l'éleveur.

La loi du 6 janvier 1999 relative aux chiens dangereux et errants et à la protection des animaux, donne une définition de l'élevage de chiens et de chats : « *on entend par élevage de chiens ou de chats l'activité consistant à détenir des femelles reproductrices et donnant lieu à la vente d'au moins deux portées par an* ».

Par conséquent, de nombreux propriétaires possédant une ou deux reproductrices leur donnant chacune une ou deux portées par an sont des éleveurs au regard du droit français et devraient se soumettre à l'ensemble des contraintes réglementaires liées à cette définition. Ainsi en 2003, selon les inscriptions au LOF (livre des origines français), 9836 éleveurs ont produit une seule portée et 4 996 ont produit deux portées ou plus. Par conséquent, sur près de 15 000 naisseurs, 5 000 sont soumis à des obligations formulées dans le Code rural) (Rapport COPERCI, 2005). Entre 500 et 800 élevages professionnels possédaient plusieurs dizaines de chiens.

Ces contraintes réglementaires diffèrent en fonction de la taille de l'élevage :

- ✓ moins de 10 chiens de plus de 4 mois : ces élevages doivent respecter le règlement sanitaire départemental ;
- ✓ entre 10 et 50 chiens de plus de 4 mois : ce sont des élevages de taille moyenne, installations classées soumises à déclaration sous la rubrique n° 2120 ;
- ✓ au-dessus de 50 chiens de plus de 4 mois, ce sont des installations classées soumises à autorisation (e.g. les élevages de chiens Beagle utilisés pour l'industrie pharmaceutique).

Parmi les dispositions à retenir figure l'obligation de deux visites d'élevage par an par un vétérinaire sanitaire, conformément à l'article R214-30 du Code rural (modifié par le décret n°2012-843 du 30 juin 2012).

Dans la pratique, quatre types d'élevage sont à distinguer :

- ✓ l'éleveur occasionnel qui est le propriétaire d'un animal « exceptionnel » et qui n'a pour but que de faire reproduire un animal possédant des qualités qu'il souhaite retrouver dans la filiation, ou pour des raisons « psychologiques » ;
- ✓ l'éleveur familial souvent cynophile et passionné pour lequel la rentabilité n'est pas un but ;
- ✓ l'éleveur semi-professionnel se disant amateur mais produisant plusieurs portées par an dans un but lucratif tout – pour beaucoup d'entre eux- en ne souscrivant pas aux obligations réglementaires, administratives et fiscales inhérentes à cette activité ;
- ✓ l'éleveur professionnel parfaitement déclaré et contrôlé sur le plan sanitaire.

4.6.1.2 L'élevage félin

En 2013, la base de donnée du livre officiel des origines félines (LOOF) comptait 10975 éleveurs déclarants, correspondant aux éleveurs ayant déposé au moins une déclaration de saillie et de naissance depuis 2003. 5388 déclarants ont enregistré au moins une portée depuis moins de 2 ans. Les régions Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Rhône Alpes abritent la grande majorité des éleveurs. En 2012 le LOOF a délivré 28351 pedigrees (http://www.loof.asso.fr/stats/intro_stats.php).

On distingue 4 grandes catégories de vendeurs de chatons :

- ✓ les « éleveurs amateurs » qui correspondent à des particuliers propriétaires d'une ou plusieurs reproductrices et parfois d'un ou plusieurs mâles, n'ayant pas d'ambition lucrative particulière mais un souci de technicité et souvent une passion très marquée ;
- ✓ les « faux amateurs » pour lesquels la production de chatons constitue un revenu d'appoint mais qui ne satisfont pas pour autant aux obligations légales en matière sociale et fiscale, en vendant des animaux sans pedigree dit « d'apparence raciale » et sans répondre légalement au statut d'éleveur ;
- ✓ les « éleveurs occasionnels » qui sont des particuliers possédant une femelle en âge de reproduire et qui décident de lui faire avoir une ou plusieurs portées pour des motifs divers mais qui n'ont aucun souci de rentabilité ni d'ambition de contribuer à l'amélioration des races ;
- ✓ les « éleveurs professionnels » qui possèdent plusieurs reproductrices et quelques étalons et dont l'activité n'a généralement pas de finalité élitiste ; ils recherchent évidemment une production du plus grand nombre possible de sujets de qualité mais sans souci prioritaire d'amélioration des races.

La grande majorité des éleveurs félines français ne vivent pas de l'élevage et appartiennent aux éleveurs dits « amateurs » et « occasionnels ». Il s'agit dans ce cas d'élevages familiaux pour lesquels le domicile de l'éleveur constitue le site d'élevage. Néanmoins, il existe quelques rares éleveurs en France qui sont dits « professionnels » et qui vivent exclusivement de l'élevage mais ils sont bien moins nombreux en proportion qu'en élevage canin.

4.6.2 Principales maladies rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

Les motifs de consultation sont divers et il n'y a pas d'étude récente décrivant les motifs de consultation par fréquence des symptômes.

Après les vaccins, les chirurgies de convenance¹¹ et les traumatismes accidentels, il apparaît cependant que :

- ✓ chez le chat : les symptômes dermatologiques, l'anorexie, l'abattement et l'amaigrissement, les symptômes urinaires, les coryzas et les diarrhées sont des causes fréquentes de consultation, par ordre décroissant ;
- ✓ chez le chien : les problèmes dermatologiques, les toux, les gastro-entérites et les symptômes urinaires sont des causes fréquentes de consultation, par ordre décroissant.

Les chiens et les chats sont traités principalement par voie orale. La seule exception est le traitement des otites suppurées du chien où l'on utilise surtout la voie locale. La voie auriculaire est préférable pour 2 raisons :

- La concentration locale en antibiotique est plus élevée, donc plus efficace ;
- La faible diffusion de l'antibiotique par voie générale, diminue le risque de sélection de bactéries résistantes dans la flore intestinale du chien.

- *Dermatologie*

Chez le chien, les affections dermatologiques sont fréquemment d'origine bactérienne (pyodermites et otites). Les bactéries responsables sont pour la majorité des cas des bactéries Gram positif, en particulier des staphylocoques. La particularité du traitement est la recommandation d'une antibiothérapie de longue durée (3 à 4 semaines) pour les pyodermites.

¹¹ *Convenance* : qui n'est pas indispensable à la santé de l'animal

- *Appareil urogénital*

Les affections urinaires – cystites, prostatites, pyélonéphrites- sont plus fréquentes chez le chien que chez le chat. Les cystites bactériennes représentent le quart des affections du bas appareil urinaire du chien. Les entérobactéries en sont les bactéries responsables dans plus de 75% des cas chez le chien et 50% chez le chat.

En ce qui concerne les affections bactériennes de l'appareil reproducteur, la plupart du temps le traitement local suffit à éradiquer le problème, il est à noter que les bactéries incriminées sont généralement des Gram négatifs. Toutefois suivant la gravité de l'infection et son étendue, le recours à la chirurgie (versus une antibiothérapie large spectre) est à privilégier pour les non reproducteurs.

- *Appareil respiratoire*

Parmi les affections respiratoires, on distingue les infections hautes (laryngo-trachéites bactériennes et/ou virales) et les infections basses (bronchopneumonies bactériennes plus fréquentes chez le chien et pleurésies du chat). Les bactéries incriminées sont diverses avec une prévalence importante des pasteurellacées et bordetelles et la présence de co-infection anaérobie.

- *Appareil digestif*

Les gastro-entérites graves d'origine bactériennes sont exceptionnelles chez les chiens et les chats mais peuvent être zoonotiques (salmonelles, *Campylobacter*). Certaines diarrhées persistantes justifient un traitement antibiotique à visée intestinale de courte à moyenne durée.

Les maladies parodontales sont relativement fréquentes chez les chiens et les chats, notamment chez les chiens âgés et de petite taille. La présence du biofilm que constitue la plaque dentaire rend inutile et dangereuse toute prescription d'antibiotique non précédée de soins d'hygiène buccodentaires, cependant la prescription de spiramycine/métronidazole est quasi systématique ; les fluoroquinolones sont également souvent prescrites.

- *Appareil locomoteur*

Les affections osseuses et articulaires, peu fréquentes, sont généralement monobactériennes (Gram positif, *Pasteurella* spp, anaérobies, autres genres bactériens). Elles nécessitent des traitements antibiotiques par voie générale de longue durée.

- *Système oculaire*

Les affections oculaires ont des causes différentes chez le chien et le chat : bactérienne chez le chien avec une prédominance de Gram positif, virales et bactériennes chez le chat (*Chlamydiae* et *Mycoplasmas*) ; le traitement est principalement local.

Les cartographies 25 à 28 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques chez les chiens et les chats.

Plusieurs classes d'antibiotiques sont disponibles en médecine canine et féline – aminosides, bétalactamines et céphalosporines, sulfamides, tétracyclines, lincosamides, quinolones et fluoroquinolones, macrolides. En revanche, contrairement à la médecine humaine, peu de molécules différentes ont fait l'objet d'un dossier d'AMM à l'intérieur de chaque classe, sauf pour les fluoroquinolones. En ce qui concerne les céphalosporines, le clinicien vétérinaire dispose de deux molécules : la céfalexine, céphalosporine de première génération et la céfovécine, de troisième/quatrième générations.

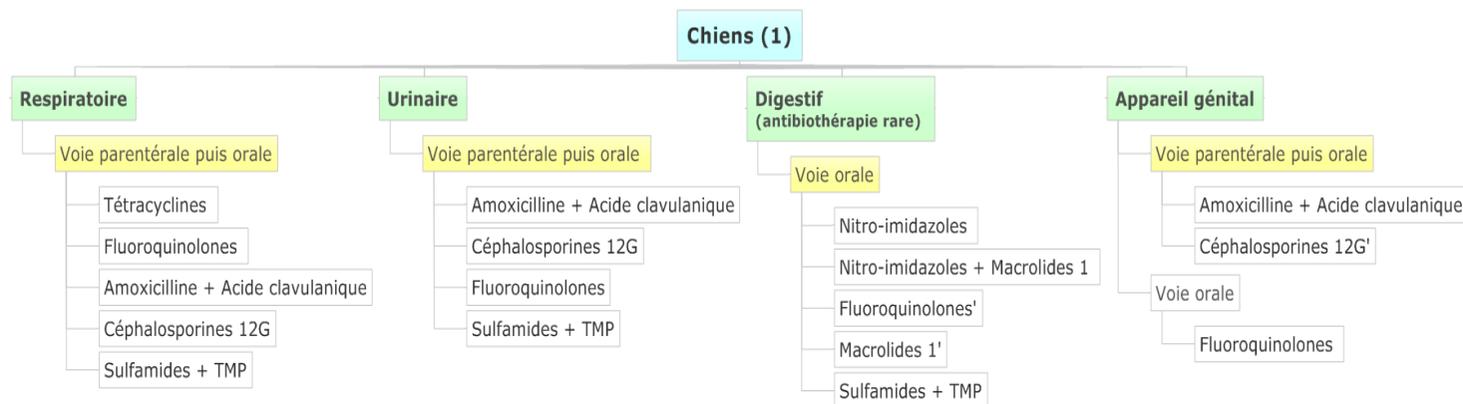
En première intention et pour la plupart des affections, les bétalactamines (incluant les céphalosporines) sont les plus utilisées, suivies des fluoroquinolones, y compris pour les primo-infections urinaires. Parmi toutes les modalités d'utilisation des antibiotiques, on peut noter :

1. Un emploi non contrôlé en pathologie de la reproduction. Il existe :

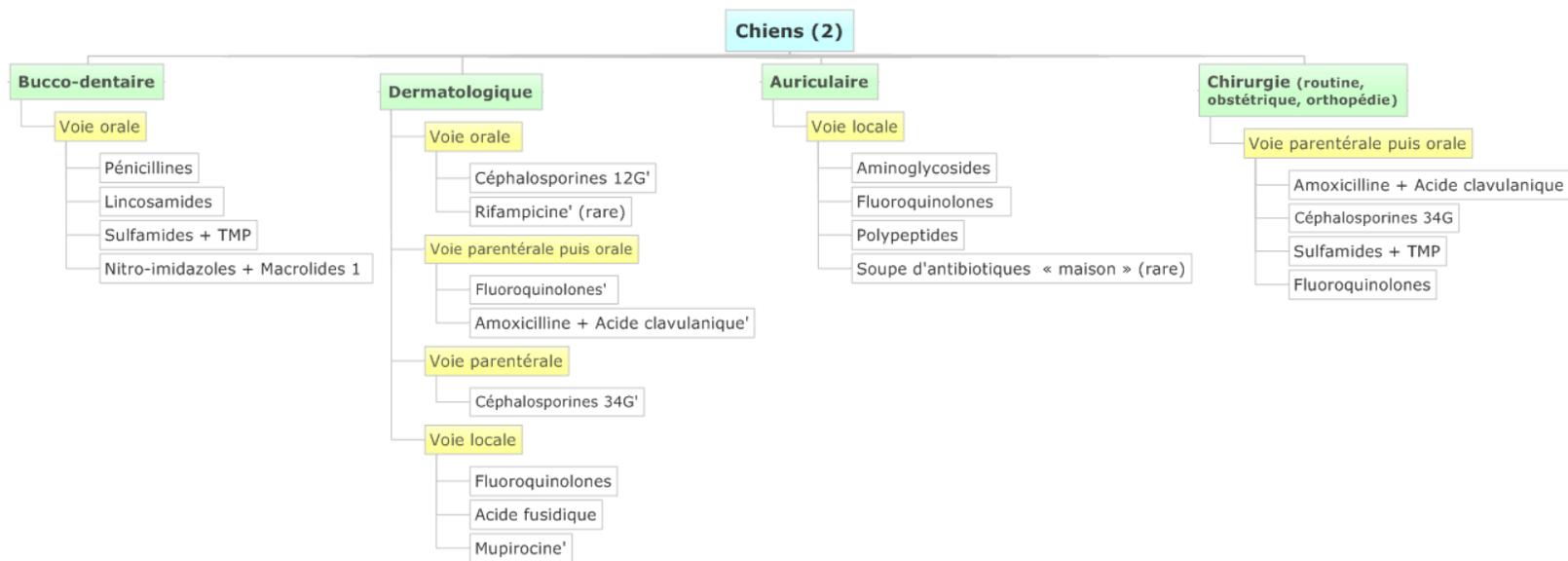
- ✓ une utilisation systématique de quinolones ou de doxycycline en début de chaleurs avec ensuite des modifications de flore et infertilité

- ✓ une utilisation fréquente non motivée voire systématique *per os* ou en suspension, d'antibiotiques en néonatalogie
2. D'autres utilisations à risque en élevage sont possibles :
- ✓ automédication (vente en ligne : de nombreux éleveurs sont familiarisés avec l'importation de médicaments y compris d'antibiotiques, surtout en provenance des pays de l'Est).
 - ✓ délivrance par les pharmaciens d'officine d'anti-infectieux sous forme de spécialité vétérinaire ou humaine sans ordonnance.

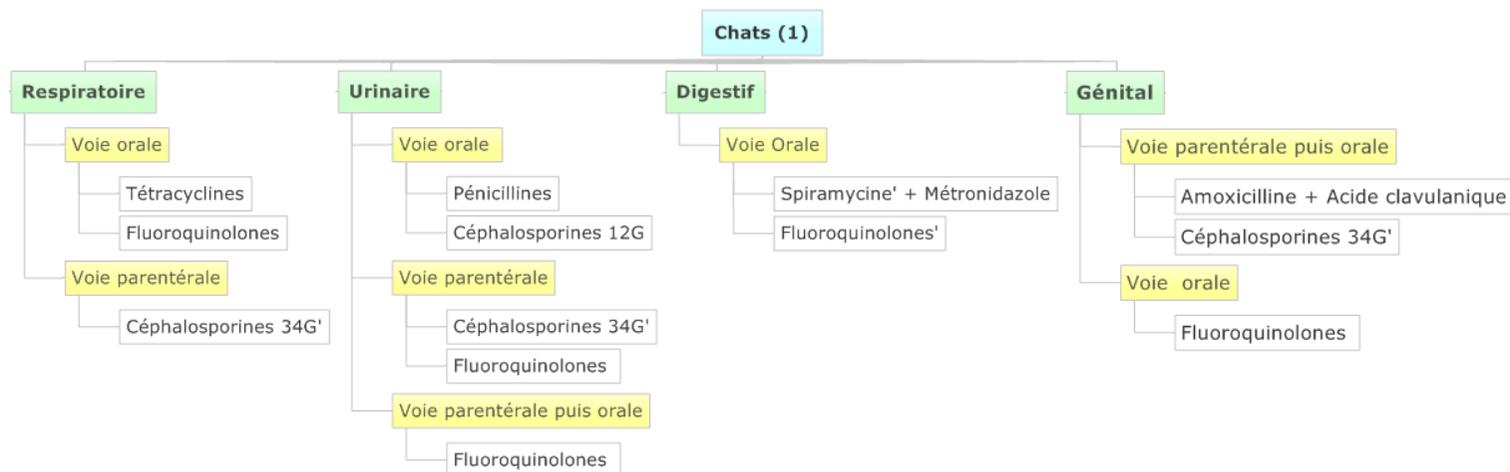
Cartographie 25 : Chiens – digestif, respiratoire, urinaire, génital (1)



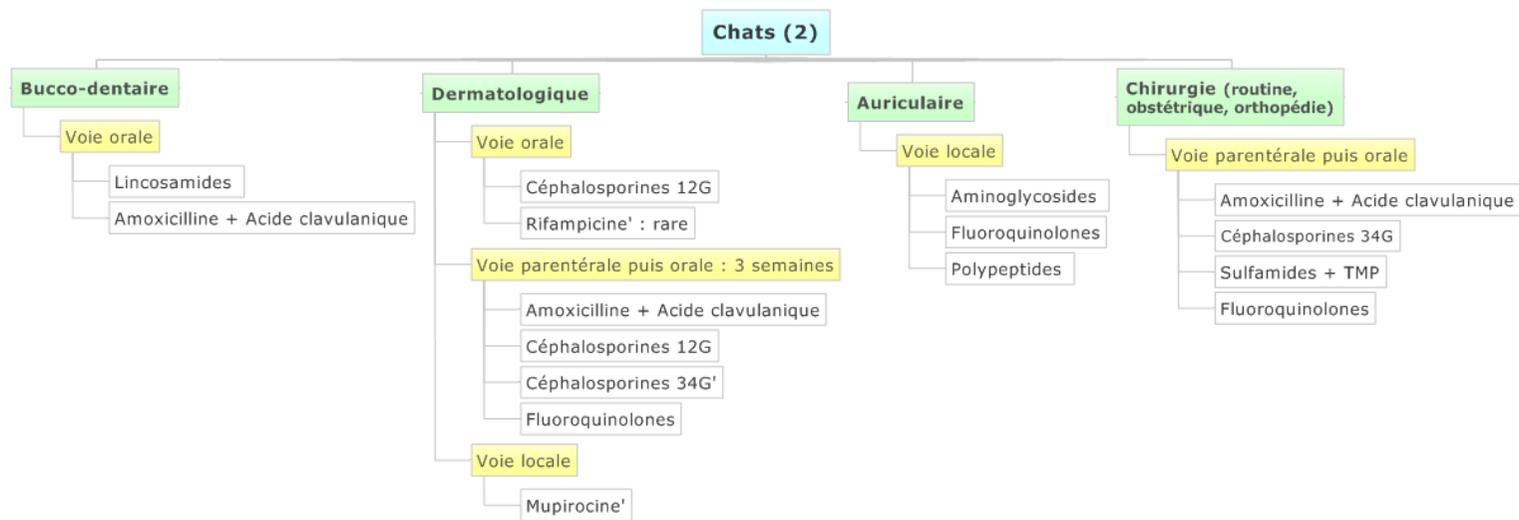
Cartographie 26 : Chiens – bucco-dentaire, cutané, oreille, chirurgie (2)



Cartographie 27 : Chats – digestif, respiratoire, urinaire (1)



Cartographie 28 : Chats – génital, bucco-dentaire, cutané, oreille, chirurgie (2)



4.6.3 Evolution des ventes d'antibiotiques pour les chiens et les chats sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

Compte tenu des variations de la masse estimée¹² de chiens et de chats potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition de ces animaux aux antibiotiques a diminué de 12,8% sur la période de suivi (Figure 22). Les chiens et les chats sont traités principalement par voie orale. Sur les 5 dernières années, l'exposition globale des chats et chiens aux antibiotiques a diminué de 10,0%. Cette exposition a diminué de 10,1% pour les céphalosporines de dernières générations et de 14,3% pour les fluoroquinolones.

En 2012, les chats et chiens sont traités majoritairement avec des pénicillines, des aminoglycosides, viennent ensuite les traitements appartenant à la classe des divers (acide clavulanique, métronidazole, furaltadone), puis ceux à base de fluoroquinolones et céphalosporines de premières générations.

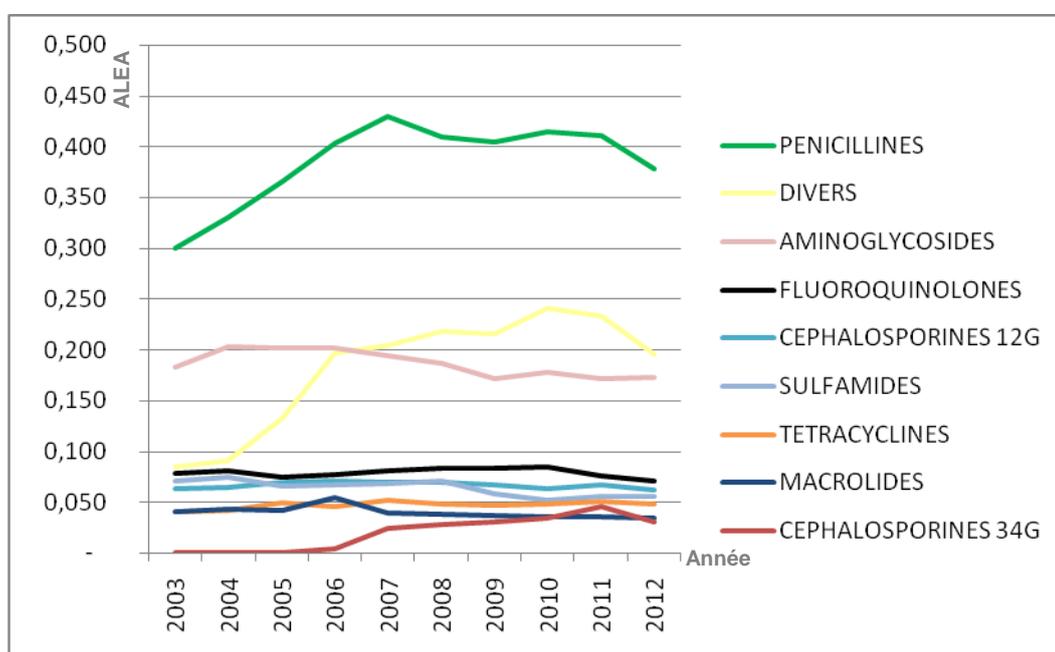


Figure 22 : Evolution de l'exposition des chiens et des chats aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.6.4 Principales résistances aux antibiotiques

Trois groupes sont particulièrement concernés : les staphylocoques à coagulase positive (*S. aureus*, *S. pseudintermedius*), les entérobactéries (dont *E. coli*) et le genre *Pseudomonas*. Les données détaillées sont accessibles dans le rapport Résapath.

Staphylocoques à coagulase positive :

La sensibilité à la pénicilline G des staphylocoques à coagulase positive est de 26% dans les maladies de la peau et muqueuses et de 35% dans les otites. Chez les chiens et les chats, l'espèce *Staphylococcus pseudintermedius* est largement sur-représentée par rapport à l'espèce *S. aureus* (dans un rapport d'environ 9/1). Chez ces animaux, *S. pseudintermedius* est un commensal de la peau et des muqueuses, fréquemment trouvé en portage sain. Mais c'est également un pathogène opportuniste responsable d'infections primaires sévères (pyodermites, otites), voire d'infections post-opératoires.

¹² Sur la base des données de population fournies par l'enquête FACCO/TNS SOFRES, avec un poids moyen de 15 kg pour les chiens et de 4 kg pour les chats.

Jusqu'en 2006, les souches de *S. pseudintermedius* étaient majoritairement sensibles à la plupart des antibiotiques vétérinaires. Cependant, à partir de cette date, des souches résistantes à la méticilline (SPRM pour *Staphylococcus pseudointermedius*, résistant à la méticilline) ont émergé et se sont rapidement disséminées en Europe et dans le monde entier. Ces SPRM présentent, par ailleurs, de multiples résistances associées. En 2010, au travers du Resapath, 263 souches de *S. pseudintermedius* isolées de chiens sans lien épidémiologique connu ont été étudiées, montrant une proportion de 16,9% de SPRM. Les souches résistantes à la méticilline présentaient également des co-résistances, notamment 70% de résistance à la pénicilline G, 52% à la tétracycline, 43% à la kanamycine, et 38% aux macrolides. Le typage moléculaire de ces isolats a montré que l'augmentation de prévalence des SPRM dans la population canine est principalement due à la diffusion d'un clone majoritaire, alors que les souches sensibles appartiennent à de nombreux clones non reliés entre eux.

Par ailleurs, *S. aureus* est une bactérie pathogène rare chez le chien, et par conséquent, la prévalence des SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) reste faible (<2%). Cependant, lorsque la présence d'un SARM est avérée, la probabilité qu'il s'agisse d'un clone d'origine humaine est élevée. En effet, la distribution des clones identifiés chez les chiens et les chats en France se révèle très proche de celle des clones hospitaliers et communautaires humains, avec une large majorité de souches du clone Lyon et, dans une moindre mesure, du clone Géraldine. De plus, la détection de deux clones plus atypiques en France (Barnim et USA300), dont l'origine humaine a été confortée par l'enquête épidémiologique, démontre que les chiens et les chats peuvent également être porteurs et vecteurs de SARM humains peu fréquents en France (Haenni *et al.*, 2012b).

Entérobactéries :

Dans les affections de la peau et des muqueuses, les résistances à l'amoxicilline et à l'association avec l'acide clavulanique sont élevées (amoxicilline : 55%; acide clavulanique : 39%). Ce sont dans ces affections que les résistances à ces deux antibiotiques sont les plus élevées. Près d'une souche sur cinq est également résistante à la céfalexine et aux fluoroquinolones (enrofloxacin, marbofloxacin). Dans les affections urinaires et rénales, les résistances à l'amoxicilline sont moins fréquentes que pour les maladies précédentes (amoxicilline : 39%). Environ une souche sur six est également résistante à la céfalexine (17%), aux fluoroquinolones (enrofloxacin (15%), marbofloxacin (14%) et à l'association sulfamides-triméthoprime (15%). S'agissant de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, les données montrent, chez le chien, des taux de sensibilité de 95% (otites ou maladies urinaires et rénales), 83% (maladies de la peau et des muqueuses). La présence d'entérobactéries productrices de BLSE dans les infections du chien est également confirmée au niveau moléculaire (Dahmen *et al.*, 2012; Dahmen *et al.*, 2013). A noter l'existence de cas d'infections nosocomiales à bactéries multi-résistantes (dont production de BLSE ou SPRM) dans certaines cliniques vétérinaires canines, en particulier spécialisées en chirurgie (Haenni *et al.*, 2012a).

Pseudomonas

Ce genre concerne plusieurs espèces, et non pas principalement *P. aeruginosa* comme chez l'Homme. La maladie la plus documentée reste l'otite, avec des niveaux de résistance de près de 20% à la gentamicine. La résistance aux fluoroquinolones autorisés en médecine vétérinaire (enrofloxacin, marbofloxacin) est relativement élevée (62% et 36%, respectivement), avec la limite des connaissances sur l'efficacité intrinsèque de ces fluoroquinolones sur cette bactérie. Plus globalement, l'interprétation des données obtenues souffre d'un manque de référentiel sur les niveaux de sensibilité/résistance naturelles de cette bactérie aux antibiotiques vétérinaires.

4.7 Filière aquacole

4.7.1 Organisation de la filière

Après un tassement sensible dans les années 2000, la filière piscicole française a produit en 2010 un total d'environ 50 000 tonnes de poissons, dont 44 000 tonnes issues de la pisciculture continentale. Le chiffre d'affaire total (valeur des ventes) correspondant était de 176 millions d'euros (Ministère délégué chargé des transports de la mer et de la pêche, 2010). Concernant la pisciculture continentale, la part majeure de la production est représentée par des salmonidés élevés en bassins d'eau douce, parmi lesquels la truite arc-en-ciel (TAC) domine. La France compte ainsi parmi les principaux producteurs européens de TAC, avec 34 500 tonnes produites en 2010. Similaire en volume, la production de 2007 de TAC provenait de 400 entreprises exploitant environ 600 sites. Ces entreprises sont très hétérogènes en taille, puisque 20% de leur effectif fournit 80% de la production de TAC. La production des autres poissons d'eau douce est majoritairement destinée au repeuplement de plans d'eau. Ce sont principalement des carpes, des gardons et des brochets élevés en étangs. Concernant la production piscicole marine le document de prospective INRA « 5 scénarios pour la pisciculture française en 2021 », l'estimait à 8500 tonnes en 2007, tandis que les données ministérielles indiquent une production d'environ 5700 tonnes en 2010. La production marine est constituée environ pour moitié de bars, les autres espèces étant principalement des daurades, des saumons Atlantique et des turbots. Ces poissons sont élevés en bassin sur le littoral (mer du Nord, côte Atlantique) ou plus rarement dans des cages en mer (surtout en Méditerranée). Une spécificité française est la production massive d'alevins de poissons marins, dont plus de la moitié est exportée. Elle était estimée à 60 millions d'individus en 2007. Les données 2010 indiquent une production de plus de 200 millions de bars, daurades, turbots et maigres (*Argyrosomus regius*) destinés à la vente à des stades précoces (œufs embryonnés, larves ou alevins). Plus récentes, les productions de poissons à haute valeur ajoutée comme les esturgeons (7 ans pour obtenir une femelle apte à donner du caviar ; 20 tonnes de caviar produites en 2010) et les productions de poissons d'aquariophilie sont toutefois à considérer dans la perspective d'une étude de l'usage des antibiotiques. En termes d'effectifs humains, l'ensemble de la production piscicole française génère environ 2500 emplois direct et 4 fois plus d'emplois indirects (INRA, 2007).

4.7.2 Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

Les poissons d'élevage peuvent être affectés par diverses maladies bactériennes, nécessitant un traitement antibiotique. Les plus fréquemment rencontrées dans les piscicultures françaises sont la furonculose et la yersiniose.

✓ **Furonculose et yersiniose**

La furonculose est une maladie due à *Aeromonas salmonicida*, bactérie à Gram négatif de la famille des *Aeromonadaceae*. Elle peut infecter plusieurs espèces de poissons, notamment les salmonidés, les carpes, les perches et les espèces marines. Il existe 4 sous-espèces, *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* étant associé avec la maladie typique de la furonculose chez les salmonidés. *Aeromonas salmonicida* se transmet par contacts avec des poissons infectés ou simplement par exposition à l'eau contaminée par ces bactéries. En pisciculture, les mains, les bottes, les épuisettes et d'autres équipements non désinfectés sont susceptibles d'être vecteurs mécaniques des bactéries.

La yersiniose, encore appelée "redmouth disease" ou "enteric redmouth disease", est une maladie due à *Yersinia ruckeri*, bactérie à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*. L'infection touche principalement les salmonidés, mais d'autres espèces (esturgeon sibérien, anguille européenne, carpe, bar commun ou loup de mer, turbot, etc.) peuvent être infectées. *Yersinia ruckeri* survit dans les eaux faiblement salées, dans les sédiments et serait un constituant des flores des eaux douces. Un autre réservoir semble être constitué par les poissons porteurs sains ainsi que par des invertébrés aquatiques (écrevisse) ou des mammifères tels que le rat musqué ou la loutre. La température de l'eau est un paramètre particulièrement important et les pics d'infection, chez les différentes espèces de poissons, surviennent lorsque la température est

comprise entre 15 et 18°C (Fernández *et al.*, 2007). Des vaccins existent et sont efficaces mais ne permettent pas de ramener le pourcentage de mortalité à zéro. De plus, les animaux protégés peuvent devenir des porteurs sains.

Le traitement de ces deux maladies est généralement métaphylactique. Il consiste en l'administration d'antibiotiques mélangés aux ingrédients alimentaires dans les granulés (aliment médicamenteux) une fois la maladie déclarée dans le cheptel. Les antibiotiques les plus utilisés par cette voie orale sont, par ordre de fréquence décroissante, les quinolones (fluméquine et acide oxolinique), l'oxytétracycline et l'association triméthoprime-sulfadiazine. Dans une moindre mesure, le florfenicol et l'amoxicilline sont également utilisés. L'enrofloxacin est exceptionnellement utilisée par voie orale chez les alevins et les juvéniles, généralement en seconde intention. Quinolones et oxytétracycline peuvent être administrés par voie balnéatoire chez les alevins et les juvéniles. La voie parentérale est utilisée exceptionnellement chez les adultes à forte valeur ajoutée (géniteurs, esturgeons, turbots, *etc.*). Dans ce cas, outre l'amoxicilline, l'oxytétracycline, l'association triméthoprime-sulfadiazine ou le florfenicol, des fluoroquinolones sont parfois utilisées (enrofloxacin, marbofloxacin).

✓ **Flavobactériose**

La flavobactériose est une maladie due à *Flavobacterium psychrophilum*, bactérie à Gram négatif filamenteuse en forme de bâtonnets. Elle se décline sous deux formes pathologiques : la maladie de l'eau froide touchant les poissons adultes et le syndrome de l'alevin de TAC touchant les juvéniles. La bactérie est un habitant normal de la flore bactérienne de la peau des poissons et de l'environnement aquatique. La flavobactériose affecte principalement les salmonidés et survient lorsque la température de l'eau descend en dessous de 10°C et que les conditions environnementales se dégradent.

Le traitement consiste en l'administration d'antibiotiques, principalement le florfenicol et l'oxytétracycline, qui sont incorporés à l'aliment. Chez les géniteurs, le florfenicol est également parfois utilisé par voie parentérale.

✓ **Vibriose**

La vibriose septicémique, due à *Vibrio anguillarum*, est une maladie d'apparition récente touchant surtout les salmonidés élevés en mer. En France, la souche 408 isolée chez des salmonidés s'est révélée très pathogène pour le turbot juvénile et plus récemment pour le loup en éclosure. La maladie sévit surtout entre 10 et 17°C à des salinités inférieures à 35‰ chez les salmonidés. Elle existe également en eau douce. Des vaccins efficaces existent, mais ils ne permettent pas de ramener le pourcentage de mortalité à zéro et les animaux protégés peuvent devenir des porteurs sains.

Le traitement consiste en l'administration d'antibiotiques incorporés à l'aliment une fois la maladie déclarée dans le cheptel. Les antibiotiques les plus utilisés par cette voie orale sont les quinolones, l'association sulfadiazine-triméthoprime, et dans une moindre mesure l'oxytétracycline.

✓ **Bactérioses à Gram+ (rénibactériose et lactococcose)**

La rénibactériose est une maladie due à *Renibacterium salmoninarum*, bactérie à Gram positif en forme de bâtonnets qui semble être un pathogène strict des salmonidés et dont les poissons porteurs sont le réservoir principal. La transmission de la maladie est verticale (des parents aux œufs) ou horizontale (entre individus). La bactérie a une faible survie dans l'environnement aquatique (environ 2 à 3 semaines).

La lactococcose est une maladie des poissons d'élevage due à *Lactococcus garvieae* (= *Enterococcus seriolicida*), un cocci à Gram positif. Une mortalité élevée est constatée en période chaude. La maladie, connue en Espagne et en Italie, est apparue en France en 1998.

Le traitement de ces deux maladies consiste en l'administration à titre métaphylactique d'antibiotiques incorporés à l'aliment. Ce sont principalement des macrolides (surtout l'érythromycine), et dans une moindre mesure, notamment pour la lactococcose, la fluméquine, l'oxytétracycline ou l'association triméthoprime-sulfadiazine. Chez les poissons de grande taille (géniteurs), l'érythromycine est parfois administrée par voie parentérale.

✓ **Autres maladies, plus rares ou d'étiologie incertaine**

La flexibactériose est une maladie des poissons d'élevage marins dont l'agent étiologique est la

bactérie *Flexibacter maritimus* (anciennement *Cytophage marina*), un bacille à Gram négatif. Si les adultes et les juvéniles sont sensibles à la maladie, les formes les plus sévères sont observées chez les individus plus jeunes. La flexibactériose est traitée par l'administration d'antibiotiques sous forme d'aliments médicamenteux. L'antibiotique le plus utilisé est le florfenicol, suivi de l'oxytétracycline, de l'association triméthoprim-sulfadiazine et de la fluméquine.

L'entérite estivale ou « maladie du haricot » peut apparaître quand la température de l'eau dépasse les 15°C, et le plus souvent dans les élevages les plus intensifs. Elle est caractérisée par la prolifération dans tout le tractus digestif de la truite de bactéries filamenteuses segmentées à Gram positif, proches des clostridies de type I, et nommées « *Candidatus Arthromitus* ». L'origine et le rôle étiologique de ces bactéries non cultivables sont encore mal connus. L'utilisation d'antibiotiques, par voie orale (aliment médicamenteux), principalement l'oxytétracycline et l'association sulfadiazine-triméthoprim, permet en général de réduire la mortalité liée à cette maladie. Les rechutes sont malheureusement rapides et fréquentes. Ces récurrences sont probablement liées à la présence de formes de résistance que sont les endospores que ces bactéries sont capables de produire.

La maladie de la fraise, qui affecte surtout les salmonidés, est encore d'étiologie inconnue. Une étude récente suggère néanmoins l'implication d'une bactérie intracellulaire de type Rickettsie (Metselaar *et al.*, 2010). Le seul traitement repose sur l'administration d'oxytétracycline incorporée à l'aliment.

La cartographie 29 synthétise les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière aquacole.

✓ **Des traitements majoritairement métaphylactiques**

L'élevage intensif de larges lots de poissons (jusqu'à plusieurs centaines, voire milliers d'individus, selon les espèces et les stades d'élevage) dans des bassins favorise la propagation des maladies bactériennes et conditionne largement le mode d'usage des antibiotiques. Les traitements sont essentiellement métaphylactiques : suite à l'apparition de signes cliniques chez une fraction d'individus, un traitement antibiotique collectif est généralement mis en œuvre. Sur des stades d'élevage précoces (alevins, juvéniles) et en fonction du diagnostic, des traitements par balnéation peuvent être appliqués. Mais pour les poissons adultes en phase de grossissement, le seul mode d'administration des antibiotiques utilisable en pratique est la voie orale, sous la forme d'aliments médicamenteux. Plus rarement, ce sont des poudres ou des solutions orales qui sont incorporées à l'aliment (utilisation hors AMM). Les traitements individuels, réalisés par voie intra-péritonéale, parentérale ou par balnéation, sont rares et généralement réservés à des individus à forte valeur ajoutée (ex : esturgeons, géniteurs).

Les aliments médicamenteux représentent de loin la plus grande part des modes d'administration des antibiotiques utilisés en pisciculture. Un problème de ce mode d'administration est lié à la poïkilothermie des poissons (leur température varie avec celle du milieu) : les doses varient avec les quantités ingérées, celles-ci dépendant elles-mêmes de la température de l'eau. Une autre difficulté évoquée est la préparation de certains aliments médicamenteux, lorsque leur granulométrie (adaptée à la taille de la bouche des poissons) est trop petite ou lorsque les lots à traiter sont de trop petite taille. S'y ajoutent les problèmes liés au stockage de ces aliments médicamenteux et aux délais d'approvisionnement.

Concernant l'arsenal thérapeutique dédié aux poissons, seuls 4 antibiotiques (présents dans 8 spécialités) bénéficiaient d'une AMM pour les poissons jusqu'en 2011: l'acide oxolinique et la fluméquine (2 quinolones), l'oxytétracycline, et l'association triméthoprim-sulfadiazine. L'utilisation de ces antibiotiques dans le cadre de leur AMM ne prévoit qu'une utilisation par voie orale, uniquement pour certains poissons et pour des indications restreintes. Le florfenicol a obtenu une AMM « poisson » en France fin 2011. Cet antibiotique était néanmoins utilisé auparavant, via la cascade, pour traiter les jeunes alevins de salmonidés, l'aliment médicamenteux étant alors préparé à partir de solutions injectables (destinées selon les termes de l'AMM aux bovins et aux porcins). L'AMM pour un prémélange médicamenteux (AQUAFLO, du laboratoire Intervet) permettra une utilisation en phase de grossissement des poissons, ce qui pourrait conduire à une augmentation des quantités consommées.

Au final, l'ensemble des contraintes spécifiques liées à l'élevage piscicole et à la pauvreté de l'arsenal thérapeutique dans le cadre strict des AMM, conduit à un usage fréquent de la « cascade ».

Une enquête menée en 2006 auprès de 20 vétérinaires français représentant l'essentiel des prescripteurs en pisciculture, montrait une baisse sensible des quantités totales de principes actifs prescrits entre 2001 et 2005, probablement en rapport avec la baisse du tonnage des poissons traités et l'utilisation croissante de vaccins (Guichard, 2006). Selon la même étude, l'utilisation d'antibiotiques prescrits était de 82 g/t de poisson en 2005, pour une quantité totale de principes actifs prescrits d'environ 5 tonnes (dont près de 50% d'oxytétracycline). L'évolution de ces chiffres de prescriptions n'est pas connue depuis.

✓ **Cas particulier des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des fluoroquinolones chez les poissons**

Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ne sont jamais utilisées. En revanche, des quinolones de troisième génération (ou fluoroquinolones) comme l'enrofloxacin, la marbofloxacin sont exceptionnellement utilisées en 2^{ème} intention dans certaines indications. A titre d'exemple, l'enrofloxacin peut être ponctuellement utilisée en métaphylaxie (aliment médicamenteux) chez les alevins et les juvéniles. La marbofloxacin est parfois utilisée en traitement individuel par voie intrapéritonéale, par exemple chez les turbots adultes.

✓ **Utilisation des antibiotiques en conchyliculture**

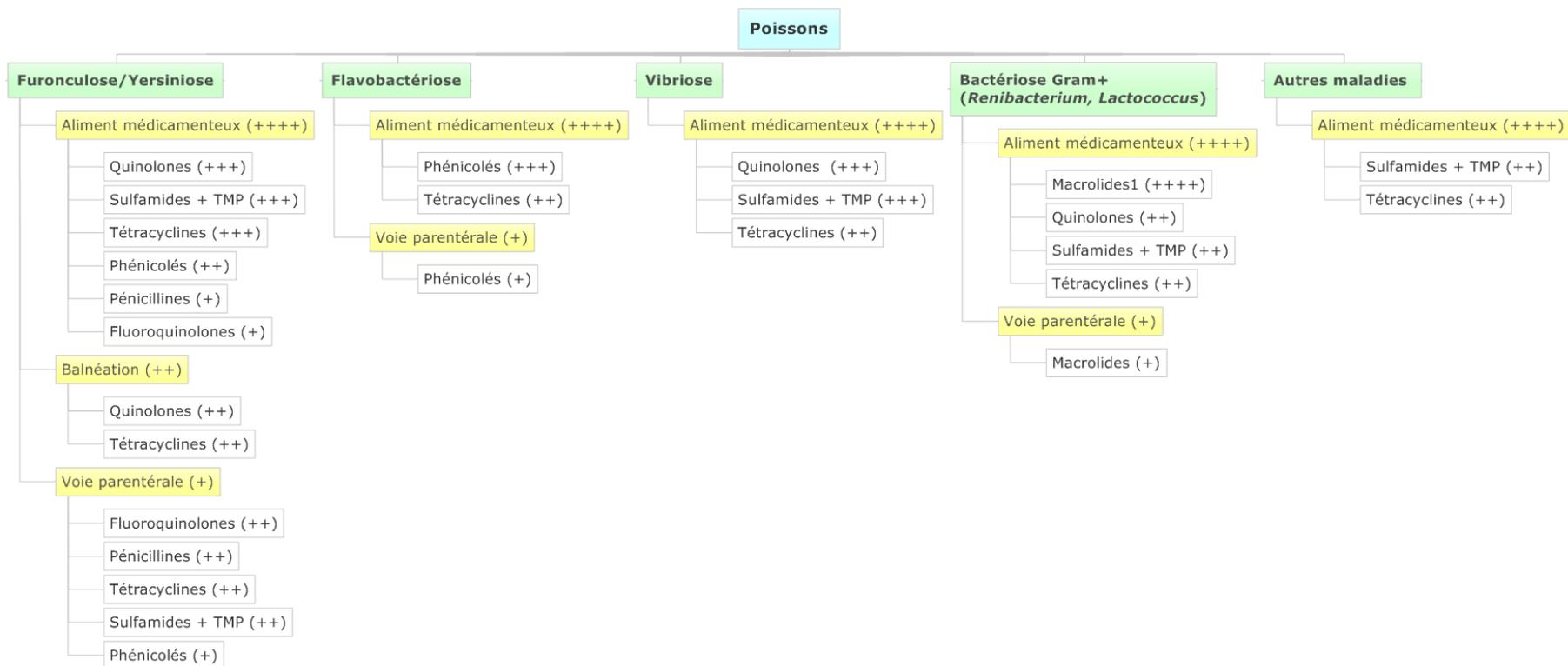
Les mortalités observées chez les larves, les juvéniles ou les adultes de mollusques marins peuvent mettre en jeu des bactéries. Aussi, pour mener à bien leur production de naissain, les éclosiers de bivalves sont parfois amenés à utiliser des antibiotiques sur les géniteurs, les larves et les juvéniles pendant les phases critiques (stades précoces, métamorphose) et pendant la croissance larvaire (Lucas et Prieur, 1973). Cette utilisation concerne notamment l'huître creuse, et la coquille St Jacques.

L'utilisation d'antibiotiques chez les bivalves s'inscrit dans un cadre réglementaire où l'intervention du vétérinaire est indispensable. La cascade de prescription (article L.5143-4 du code de la santé publique) est d'usage fréquent, l'absence de spécialité pharmaceutique dans une indication donnée pouvant conduire dans certains cas à la réalisation de préparations magistrales. Les traitements antibiotiques sont essentiellement métaphylactiques.

Par le passé, des travaux de recherche ont été conduits pour contrôler les populations bactériennes à l'aide d'antibiotiques (notamment dans les cultures d'algues nécessaires à l'alimentation des animaux) ou étudier leurs effets sur la croissance larvaire des bivalves marins (Le Pennec et Prieur, 1977). A la même époque, avant leur interdiction, les nitrofuranes, le choramphénicol l'érythromycine étaient utilisés par les éclosiers de bivalves. Actuellement, les quinolones de deuxième génération (fluméquine) et des préparations magistrales de gentamicine sont ponctuellement utilisées dans les éclosiers de bivalves. Les quinolones de troisième génération peuvent être utilisées (enrofloxacin) à titre expérimental par les laboratoires de recherche.

En dehors des quelques données bibliographiques (anciennes), le groupe de travail n'a pas été en mesure de mener une investigation particulière sur les utilisations actuelles d'antibiotiques chez ces espèces animales.

Cartographie 29 : Poissons



4.7.3 Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière aquacole sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

Compte tenu des variations de la masse de poissons potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition des poissons aux antibiotiques a diminué de plus de 70% sur les 10 dernières années et de plus de 50% sur les 5 dernières années. Cette diminution est à mettre en parallèle avec l'utilisation de vaccins efficaces contre les principales maladies bactériennes des poissons (Figure 23).

Peu de spécialités vétérinaires à base d'antibiotiques disposent d'une AMM chez les poissons, ainsi les céphalosporines ou fluoroquinolones ne sont pas officiellement autorisées chez les poissons.

En 2012, les poissons sont traités majoritairement avec des tétracyclines, puis avec des quinolones, viennent ensuite les traitements à base de phénicolés.

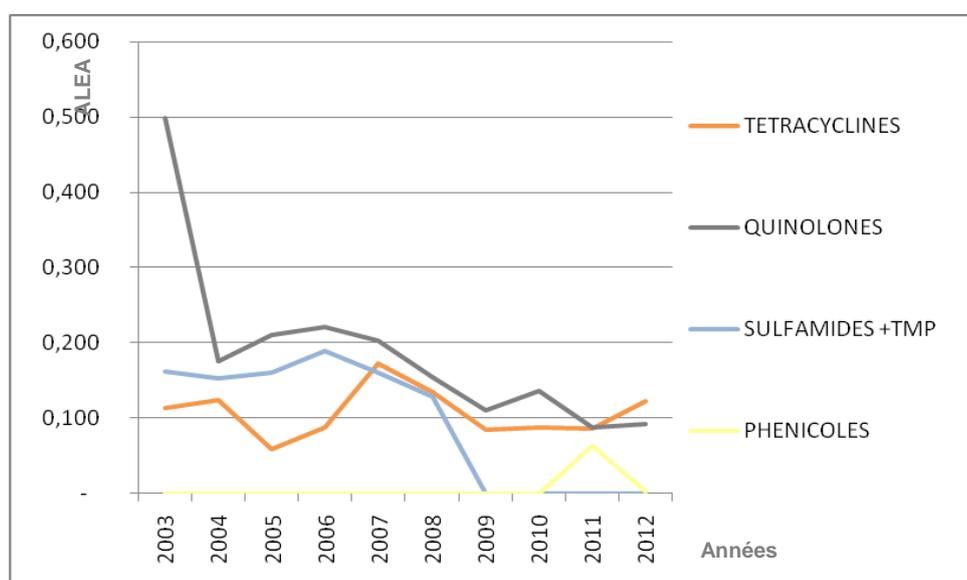


Figure 23 : Evolution de l'exposition des poissons aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.7.4 Principales résistances aux antibiotiques

Il n'existe à l'heure actuelle aucun outil spécifique de surveillance de la résistance des bactéries pathogènes aux antibiotiques chez les poissons, bien que des mesures de sensibilités (antibiogrammes) soient réalisées, par exemple au niveau de groupements de défense sanitaire. Si certains résultats d'antibiogrammes sont centralisés au niveau du Resapath, leur faible nombre ne permet pas actuellement de réaliser des statistiques. Les « remontées de terrain » informelles indiquent toutefois clairement que des résistances acquises émergent chez ces bactéries et sont à l'origine d'échecs thérapeutiques souvent récurrents dans les élevages.

Pour ce qui concerne la santé humaine, le risque principal vis-à-vis de l'antibiorésistance est lié au rejet plus ou moins direct de résidus d'antibiotiques et à la dissémination de bactéries résistantes dans le milieu naturel récepteur des effluents aquacoles (Baquero *et al.*, 2008). De fait, la prévalence importante de bactéries commensales et environnementales multirésistantes aux antibiotiques dans les environnements d'aquaculture (bassins, aval des effluents) est documentée, ainsi que son lien avec les traitements antimicrobiens administrés aux poissons (Ervik *et al.*, 1994; Gordon *et al.*, 2007; Naviner *et al.*, 2001).

4.8 Filière équine

4.8.1 Organisation de la filière

En France, le nombre d'équidés est estimé à 900 000 individus, dont près de 850 000 sont identifiés et enregistrés. Dans les élevages se trouvent 460 000 équidés, dont 310 000 destinés au sport et aux loisirs (220 000 chevaux, 50 000 poneys et 40 000 ânes), 80 000 destinés aux courses de trot et galop et 70 000 appartenant à la filière des chevaux de trait. On trouve près de 190 000 équidés dans les clubs et centres équestres. A l'entraînement en écuries de courses (trot et galop), il est enregistré près de 30 000 chevaux. Tous les autres équidés (180 000 chevaux et poneys, 20 000 ânes) sont détenus par des propriétaires particuliers (sources Haras Nationaux). Près de 1500 vétérinaires déclarent avoir une activité de soins concernant les équidés.

4.8.2 Principales maladies bactériennes rencontrées dans la filière et modalités d'utilisation des antibiotiques

En préambule, il convient de rappeler la grande hétérogénéité des préoccupations et contraintes liées à la nature des équidés traités et à la typologie des soignants, au premier lieu desquels se trouvent les vétérinaires (à activité équine exclusive ou à activité mixte), mais aussi les propriétaires et entraîneurs. Ainsi, les chevaux de sport ayant une activité dans les courses de galop, de trot, les concours (de saut d'obstacles, de complet, de dressage) ou l'endurance, sont en outre potentiellement soumis à des contrôles anti-dopages, qui peuvent conduire à des arbitrages thérapeutiques différents de ceux que le praticien déciderait pour un cheval de loisir. Par exemple, les pénicillines procaine ne sont pas utilisables pour les chevaux soumis aux règles du contrôle anti-dopage. Les vétérinaires en exercice exclusif en équine travaillant dans le monde du galop ou du trot n'utiliseront pas les mêmes médicaments en première intention qu'un vétérinaire mixte confronté à un même épisode de pathologie respiratoire contagieuse dans un effectif de chevaux de loisirs.

Les vétérinaires disposent de peu de médicaments antibiotiques avec une AMM pour les équidés (pénicillines de type G, gentamicine, céphalosporines de dernières générations, sulfamides+triméthoprime pour les principaux). Ainsi, le recours à la procédure dite de la cascade (article L5143-4 du CSP, transposant la directive 2004/28) est une pratique courante à quotidienne. Une liste des substances essentielles (au sens du Règlement 1950/2006) a été définie à l'échelle européenne : on y trouve des antibiotiques tels que la ticarcilline, l'azithromycine, la rifampicine et l'amikacine.

Les effets de mode liés à des communications nationales et surtout internationales (influence anglo-saxonne en particulier) influent très rapidement sur les pratiques dans certains milieux (galop, trot, CSO de haut niveau).

En conclusion, l'usage des antibiotiques dans la filière équine répond à plusieurs exigences et contraintes. Les exigences de tolérance (les équidés sont très sensibles aux déséquilibres de la flore et faune digestives et l'antibiothérapie est une cause majeure de ces désordres parfois mortels), de modalités d'administration, de retour rapide à l'exercice en tenant compte de la problématique du dopage, expliquent que l'antibiothérapie est le plus souvent raisonnée dans cette filière. Le vétérinaire est incité à raisonner « bénéfique/risque », ce qui le conduit régulièrement à user de méthodes alternatives à l'antibiothérapie, surtout dans le milieu des courses.

Par ailleurs, l'existence depuis une dizaine d'années du Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance en Pathologie Equine (RESPE), qui porte essentiellement sur les maladies virales et la gourme, peut parfois aider le praticien grâce au système d'alerte. Celui-ci permet de maintenir une certaine "vigilance" quant à un usage raisonné des antibiotiques, dans la mesure où les vétérinaires peuvent ainsi constater que les maladies virales respiratoires sont très fréquentes, les incitant à engager les moyens d'investigation pour conduire un diagnostic différentiel entre une étiologie virale et une cause bactérienne.

L'usage croissant des céphalosporines de dernières générations et des fluoroquinolones semble être une préoccupation de nombreux professionnels de la filière (vétérinaires, épidémiologistes).

La **pathologie respiratoire** est une dominante en infectiologie des équidés. Outre les maladies bactériennes telles que la gourme (*Streptococcus equi* subsp. *equi*), des pneumonies, pleurésies sont régulièrement rencontrées. Les principaux antibiotiques employés sont les pénicillines, les associations sulfamides+triméthoprime, les tétracyclines et les céphalosporines de dernières

générations. Ces dernières années, les céphalosporines de dernières générations ont vu leur utilisation augmenter en raison de leur efficacité, praticité d'utilisation et compatibilité vis-à-vis du contrôle antidopage. D'autres antibiotiques comme la gentamicine, les fluoroquinolones et le métronidazole sont également employés, le plus souvent en seconde intention, parfois après un antibiogramme. Les principales voies d'administration sont parentérales. Il existe cependant une pratique visant à employer la gentamicine en association avec une céphalosporine de dernières générations par voie de nébulisation, et ce parfois (à souvent selon les écuries) sans avis vétérinaire préalable. Certains praticiens confrontés à des épisodes de maladies respiratoires contagieuses de type grippe, laryngite ou rhinopneumonie (infections virales) sont des prescripteurs en préventif, en métaphylaxie et en curatif de pénicillines (injectables) ou de sulfamides+triméthoprime (injectables ou per os en usage hors AMM) ; ces vétérinaires recherchent une protection maximale de l'effectif de chevaux (club de loisirs ou de CSO amateurs). Il s'agit pour eux d'assurer une continuité de l'activité des chevaux non atteints et une moindre gravité des potentielles complications bactériennes de ces infections primitivement virales.

Chez le poulain, et dans certaines régions d'élevage en France, la **rhodococcose** est une dramatique infection à tropisme essentiellement respiratoire, qui à ce jour ne peut être traitée qu'avec une association d'antibiotiques dont l'un est de la rifampicine. Afin de limiter les risques d'antibiorésistance, les recommandations internationales rigoureusement suivies par l'ensemble des prescripteurs français conduisent à prescrire cet antibiotique en association avec l'azithromycine ou l'érythromycine. Ce traitement administré par voie orale s'étale sur au moins 90 jours. Parfois, les céphalosporines de dernières générations sont utilisées seules en première intention, choix éventuellement conforté par un antibiogramme, qui ne tient toutefois pas compte de l'inefficacité attendue de ces molécules en milieu purulent sur la bactérie sensible *in vitro*.

Certains élevages où la rhodococcose sévit de manière enzootique utilisent la tulathromycine en prévention sur les poulains pendant la période à risque.

Les **infections systémiques et septicémies** sont un second motif fréquent de prescription des antibiotiques. Les principales familles utilisées sont les pénicillines, les céphalosporines de dernières générations, l'association sulfamides+triméthoprime, les fluoroquinolones, l'association pénicilline/gentamicine, les tétracyclines et la colistine. Les voies d'administration sont parentérales (ou orale pour sulfamides+triméthoprime), avec le plus souvent une prise en charge hospitalière pour les atteintes les plus graves.

L'antibioprévention en chirurgie fait appel essentiellement aux pénicillines, aux céphalosporines de dernières générations et à l'association sulfamides+triméthoprime. Dans la très grande majorité des cas, les médicaments sont utilisés selon les recommandations du RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Lors **d'arthrite**, les modalités thérapeutiques par voie parentérale sont les mêmes que celles décrites pour les infections systémiques. Cependant, l'administration intra-articulaire est très régulièrement pratiquée : les molécules utilisées sont les céphalosporines de dernières générations, la gentamicine et l'amikacine. Ces substances peuvent également être utilisées en même temps qu'un anti-inflammatoire stéroïdien lors d'infiltration d'articulation non septique ; il s'agit alors d'une antibio-prévention.

En **gynécologie**, outre l'arsenal thérapeutique anti-infectieux prescrit par voie systémique lors d'atteintes majeures (métrite-péritonite, placentite par exemple), l'injection *in situ* d'antibiotiques est quasi-systématique lorsque le col est ouvert (pas en cas de gestation donc). Très peu de formulations vétérinaires disposent d'une AMM chez la jument pour un usage intra-utérin. Ainsi, les vétérinaires doivent recourir au principe de la cascade pour utiliser des oblets gynécologiques, des pommades intra-utérines ou des préparations extemporanées élaborées selon des critères épidémiologiques, bactériologiques et bibliographiques (tolérance, non toxicité pour l'endomètre utérin, sans incidence sur la fertilité). Cependant, les lavages utérins avec des solutions stériles adjuvées d'antiseptiques sont préférentiellement utilisés en raison de leur plus grande efficacité.

La **dermatologie** des équidés est dominée par les plaies cutanées. La problématique des pyodermites et des pododermatites conduit à une utilisation en topique de préparations antiseptiques (crèmes et pommades) et rarement antibiotiques (acide fusidique principalement). Il est à noter que certains praticiens, par effet de mode principalement, préparent et prescrivent des pommades contenant de la rifampicine mélangée à un support de type lanoline ou vaseline ; la rifampicine provenant de comprimés écrasés ou de matière première brute... D'autres antibiotiques tels que les fluoroquinolones sont parfois intégrés à des préparations extemporanées.

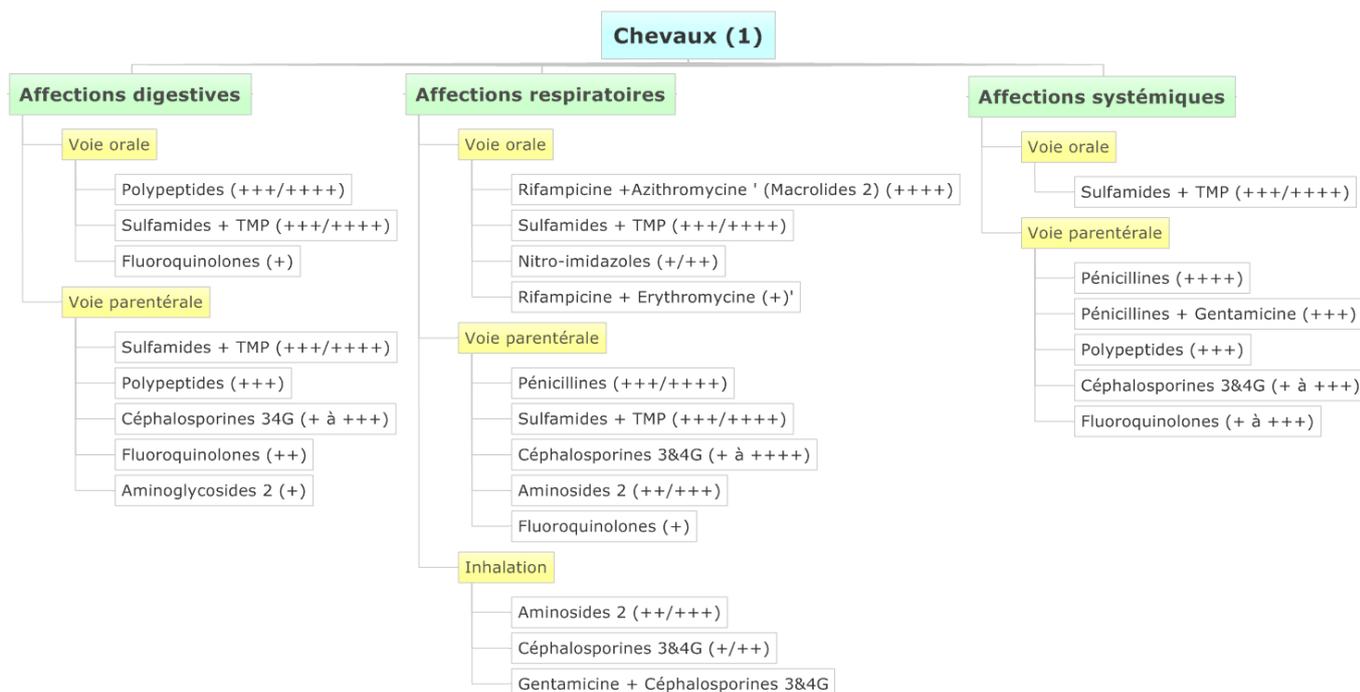
L'administration parentérale d'antibiotiques lors de plaies cutanées est très souvent préconisée. Les molécules utilisées sont les pénicillines, les céphalosporines de dernières générations, l'association triméthoprime-sulfamides et les fluoroquinolones dans une moindre mesure. L'association triméthoprime-sulfamides emporte l'adhésion de nombreux prescripteurs et propriétaires de chevaux, car l'administration par voie orale est possible.

Lors d'une **entérite** chez le poulain, le risque septicémique est important. Les principaux antibiotiques employés sont la colistine (per os et intramusculaire), les céphalosporines de dernières générations (utilisation en augmentation depuis l'octroi d'une AMM pour l'indication « septicémie » chez le poulain), la gentamicine et les fluoroquinolones (de plus en plus souvent préférées à la gentamicine en raison d'une toxicité moins marquée). L'association triméthoprime-sulfamides est encore beaucoup utilisée par certains praticiens.

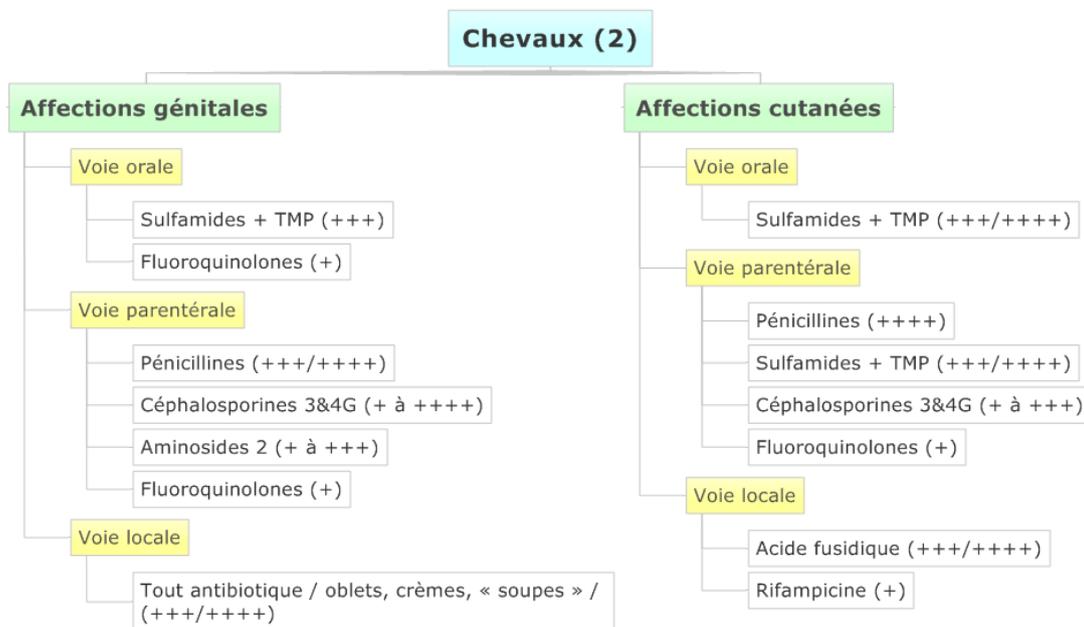
Les salmonelloses et infections digestives bactériennes chez l'adulte sont rares en France et résultent le plus souvent d'une problématique nosocomiale au sein des quelques rares structures d'hospitalisation des équidés. Les céphalosporines de dernières générations, la gentamicine, les fluoroquinolones et éventuellement les triméthoprime-sulfamides sont les molécules prescrites.

Les cartographies 30 et 31 synthétisent les principales pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière équine.

Cartographie 30 : Chevaux (1) : digestif-respiratoire-systémique



Cartographie 31 : Chevaux (2) : génital-cutané



4.8.3 Evolution des ventes d'antibiotiques dans la filière équine sur 10 ans

Les données d'exposition présentées ci-dessous sont obtenues à partir des déclarations des ventes d'antibiotiques (cf 3.2.2.3).

Compte tenu des variations de la masse de chevaux potentiellement consommateurs d'antibiotiques, l'exposition des équins aux antibiotiques a diminué de près de 50% sur les 10 dernières années et de 17% sur les 5 dernières années (

Figure 24).

En 2012, les chevaux sont traités majoritairement avec l'association sulfamides+triméthoprime, puis avec des pénicillines, viennent ensuite les traitements à base de fluoroquinolones.

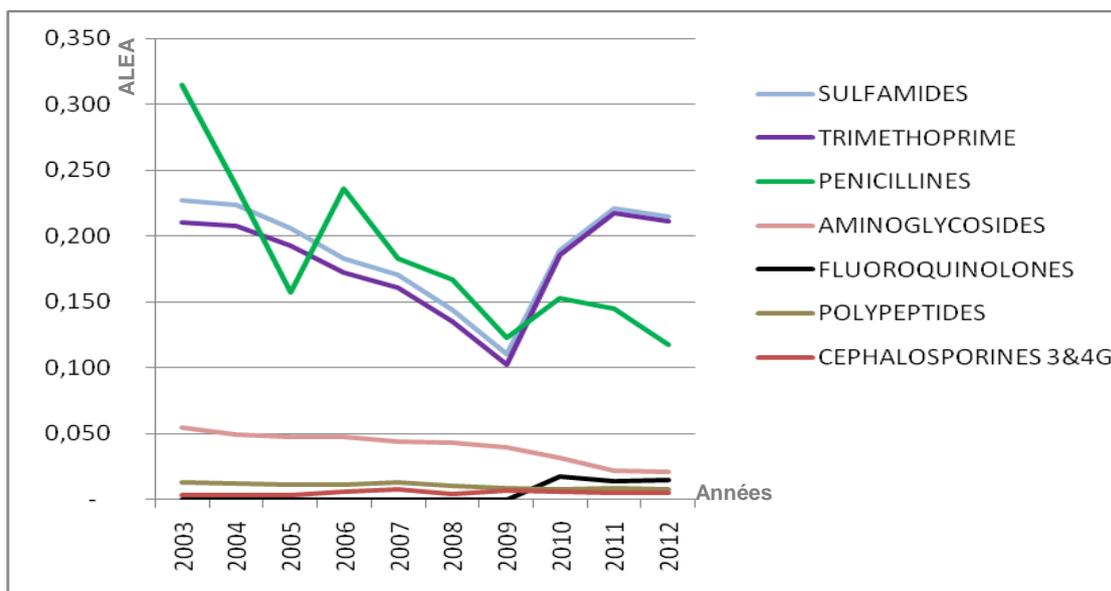


Figure 24 : Evolution de l'exposition des chevaux aux différentes familles d'antibiotiques entre 2003 et 2012

4.8.4 Principales résistances aux antibiotiques

Les données détaillées sont accessibles dans le rapport Résapath. Elles concernent principalement les maladies de la reproduction, de la peau et des muqueuses. Les principaux groupes bactériens représentés sont les streptocoques, *E. coli* et les staphylocoques à coagulase positive. Les données de surveillance nationale sont inexistantes pour la bactérie *Rhodococcus equi*.

Les souches de streptocoques sont largement sensibles à la pénicilline G (98%). La plus faible sensibilité est observée pour la tétracycline (52%). Une très grande proportion d'isolats reste également sensible aux macrolides. En effet, 88% des souches sont sensibles à l'érythromycine (n=267), et 91% à la spiramycine (n=266).

S'agissant des souches d'*E. coli*, un taux de 4% de résistance est observé pour le ceftiofur, sous-tendu, comme dans les autres filières par la diffusion de plasmides BLSE. A ce titre, le même plasmide BLSE (CTX-M-1/Incl1/ST3) a été identifié chez l'âne, le cheval, la chèvre, les chiens et les chats, les bovins et les poules.

Les souches de *Staphylococcus* à coagulase positive isolées chez les chevaux présentent une sensibilité de 67 % à la pénicilline G, toutes classes d'âge et maladies confondues. Les souches restent majoritairement sensibles à la céfoxitine, marqueur de la résistance à la méticilline. Pour autant, les données de prévalence des SARM chez le cheval en France devront être affinées.

Plus globalement, la surveillance de l'antibiorésistance en filière équine ne s'effectue sur un effectif comparable à celui des filières de production et des chiens et des chats, que depuis 2012. Un état des lieux plus complet sera donc disponible dans les années futures.

Conclusion du chapitre 4

De cette étape de recensement, il ressort une très grande diversité des pratiques vétérinaires selon les filières et espèces animales. Elle trouve son explication dans la diversité des modes d'élevage et des particularités physiologiques et pathologiques des espèces.

Le recensement des modalités d'utilisation des antibiotiques a été effectué à un instant T, qui couvrait la période 2011-2012. Cette photographie n'a de valeur qu'instantanée, dans la mesure où la mobilisation des professionnels autour de la problématique de l'antibiorésistance a d'ores et déjà permis de faire évoluer les pratiques, ainsi que l'illustrent les tous derniers rapports relatifs à la surveillance et au suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance.

Le Groupe de Travail a souhaité que cette étape de recensement fasse le point sur les modalités d'utilisation des antibiotiques en parallèle de l'évolution des résistances des bactéries pathogènes dans les différentes filières. Pour autant il n'est pas toujours possible d'établir un lien de causalité entre ces deux éléments, compte tenu de la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance, rappelée en début de ce rapport. Si des démarches de réduction d'utilisation d'antibiotiques dans certaines filières ont conduit à une observation de la diminution de l'antibiorésistance, ce résultat ne peut s'obtenir que lentement et n'est pas systématique, du fait notamment des phénomènes de co-résistance et donc de co-sélection.

En outre, les experts soulignent la nécessité de prendre en compte, dans l'évaluation du risque de développement de l'antibiorésistance, à la fois la résistance des bactéries pathogènes et celle des bactéries commensales. Or, aujourd'hui, le nombre restreint de bactéries commensales indicatrices surveillées conduit à considérer les résultats obtenus avec réserve, en ce qui concerne l'émergence ou la diminution de l'antibiorésistance, associée ou non à des modalités d'utilisation des antibiotiques.

Ces difficultés d'interprétation et l'impossibilité qui en découle d'évaluer directement les modalités d'utilisation des antibiotiques à l'aune des données sur la résistance des bactéries, qu'elles soient pathogènes ou commensales, ont conduit le groupe de travail à adopter une démarche pragmatique d'évaluation de risque en plusieurs étapes, pour mettre en évidence des modes d'utilisation « à risques ». C'est l'objet du chapitre 5.

5 Recensement des pratiques à risque

Le présent chapitre consiste en une évaluation du risque d'émergence et de développement d'antibiorésistances lié aux modes d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Aux fins de cette évaluation de risque, le danger identifié est le déterminant de résistance qui émerge secondairement à l'emploi d'un antimicrobien donné chez les animaux. Cette définition traduit à la fois le développement d'une résistance dans une certaine espèce de micro-organisme pathogène et l'apparition d'un déterminant de résistance chez les bactéries commensales non pathogènes, risquant d'être transmis à d'autres espèces de micro-organismes.

Ce danger peut donner lieu à des conséquences dommageables à l'occasion de tout scénario dans lequel des hommes ou des animaux peuvent être malades suite à l'exposition à un agent pathogène porteur de ce déterminant de résistance, puis être traités par un antimicrobien devenu inefficace du fait de la résistance (OIE, 2013).

Ainsi, les conséquences défavorables de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire peuvent être regroupées en quatre domaines :

- Santé humaine : réduction de l'efficacité de certaines familles d'antibiotiques nécessaires au traitement de maladies infectieuses chez l'homme, sélection de bactéries zoonotiques multi-résistantes, diffusion de mécanismes de résistance ;
- Santé animale : augmentation de la résistance de certaines espèces bactériennes à certaines familles d'antibiotiques et par conséquent, réduction de l'arsenal thérapeutique disponible ;
- Flore commensale : déséquilibre de flores digestives, cutanées et urogénitales au profit d'espèces bactériennes naturellement résistantes ou ayant acquis la résistance et diffusion d'espèces bactériennes résistantes dans le milieu extérieur ;
- Environnement : le rejet d'antibiotiques ou métabolites sous forme active dans le milieu environnant peut constituer un facteur de déséquilibre de l'écosystème bactérien des sols des végétaux et du milieu aquatique. Pour autant, l'auto-saisine n'a pas intégré spécifiquement ce danger, dans la mesure où les connaissances sur ce sujet relèvent encore aujourd'hui, majoritairement du domaine de la recherche scientifique.

La méthodologie d'évaluation de risque, adoptée par le Groupe de Travail, a intégré ces différents éléments (cf 4.2.1).

Si cette étape d'évaluation permet d'identifier et de recenser les « pratiques à risque » vis-à-vis de l'antibiorésistance, parmi les différentes modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, le Groupe de Travail a tenu à souligner l'importance majeure des facteurs qui, soit favorisent l'introduction et/ou le développement des bactéries dans les élevages, augmentant ainsi le recours aux antibiotiques, soit orientent vers des « mauvaises pratiques » d'utilisation des antibiotiques. Les premiers peuvent être rassemblés sous le concept de « facteurs de risque d'apparition de maladies », les seconds ont été considérés comme des contraintes (techniques, économiques, sociologiques ou réglementaires) induisant de mauvaises pratiques. Les experts soulignent l'importance de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs favorisant, qu'il est tout aussi nécessaire de chercher à réduire que les « pratiques à risque » elles-mêmes.

5.1 Identification des facteurs de risque d'apparition de maladies

Les conditions générales, zootechniques et environnementales des élevages exercent une influence prépondérante sur le sanitaire. Les facteurs qui contribuent à l'apparition de maladies d'origine bactérienne dans un atelier de production sont nombreux, divers et d'importance très variable en termes de risque. La fréquence d'utilisation des antibiotiques est consubstantielle à ces facteurs de risque. Ces facteurs de risque sont synergiques et conditionnent le degré de vulnérabilité d'un élevage aux affections bactériennes (et virales).

Les différents facteurs de risque ont été rassemblés en 6 points :

- conduite de l'élevage ;
- contamination microbienne des « hauts de pyramide »¹³ ;
- étapes (stades) de production à risque ;
- regroupements d'animaux ;
- transports d'animaux ;
- niveau des mesures d'hygiène et de biosécurité.

5.1.1 Conduite de l'élevage

5.1.1.1 Types d'élevage

Quelles que soient les filières, le type d'élevage adopté a une influence sur la dynamique d'évolution des infections et donc potentiellement sur la fréquence du recours aux antibiotiques.

Ainsi par exemple :

- En élevage de porc, la présence sur le même site de tous les stades physiologiques représentatifs de la production (naisseur-engraisseur) constitue un facteur de risque sur le plan sanitaire. Néanmoins, la conduite en bandes et la pratique du tout-vidé tout-plein, devenue incontournable, limite ce facteur de risque.
- Inversement en volailles, du fait de l'organisation pyramidale de la filière, il n'y a quasiment pas de sites multi-âges et/ou multi-espèces et l'on y travaille très majoritairement en tout-plein-tout-vidé, diminuant ce risque sanitaire.
- En lapin, co-existent en France 3 types d'élevage dans lesquels la gestion de l'ambiance et du microbisme est plus ou moins aisée :
 - Le type maternité en place + engraissement : les femelles sont en permanence dans la maternité. Au sevrage, les lapereaux sont transférés en engraissement claustration, plein-air (cages tôlées) ou semi-plein-air (cages couvertes ou non, grillagées ou tôlées sous hangar avec ventilation statique). Ces bâtiments ont été conçus bien souvent avant l'avènement de l'insémination artificielle et de la conduite en bande unique. La gestion de l'ambiance dans les bâtiments plein-air et semi-plein-air est peu aisée. La présence en continu des femelles en maternité rend impossible un réel vidé sanitaire et limite les opérations de nettoyage-désinfection. Les opérations de nettoyage peuvent à l'extrême constituer un facteur déclenchant de maladie respiratoire, notamment en période froide par l'apport d'humidité en excès au niveau des animaux.
 - Le type cellule unique « mixte » : les reproductrices et les lapins sont élevés dans le même bâtiment soit avec des secteurs différenciés entre la maternité et l'engraissement, soit avec des cages polyvalentes (système tout-plein/tout-vidé). Dans ce système les animaux sont mieux protégés de l'environnement extérieur, mais les mêmes difficultés que pour le type précédent se rencontrent avec l'impossibilité de réaliser un vidé sanitaire intégral de la salle.
 - Le type tout-plein/tout-vidé : il s'agit de 2 salles ou de 2 bâtiments, souvent identiques, dans lesquels sont élevés alternativement les reproductrices ou les lapins d'engraissement car les cages sont polyvalentes et peuvent accueillir soit la lapine avec son nid, soit les lapereaux du sevrage à l'abattage (conduite en bande unique). Lors du sevrage, toutes les reproductrices sont déplacées dans l'autre salle (ou bâtiment), les lapins d'engraissement restant dans la salle où ils sont nés. Ce système, plus récent, permet de respecter un véritable vidé sanitaire à chaque cycle de reproduction.
- De manière générale, la taille de l'élevage et la densité animale peuvent également influencer la dynamique d'évolution des infections (cf 2.1). La conduite d'élevages de grande taille, avec des densités d'animaux élevées, requiert des moyens humains et techniques spécifiques pour maîtriser les facteurs de risque d'infection.
- Certains types de production se révèlent utiliser moins d'antibiotiques que d'autres (Pavie *et al.*, 2012). Ces filières, où l'antibiothérapie est limitée par le cahier des charges de production, pourraient faire l'objet d'enquêtes de pharmacoépidémiologie, susceptibles d'apporter des pistes de réflexion sur les mesures préventives, permettant la diminution de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire ;

¹³ Le haut de pyramide d'une filière correspond aux troupes reproducteurs de sélection.

5.1.1.2 Eau-Alimentation

L'alimentation est souvent un facteur clé dans la maîtrise de l'état de santé général des animaux. Une alimentation mal maîtrisée peut avoir des conséquences sur l'apparition de maladies dans les élevages. Ainsi, par exemple :

- En production porcine, la conduite alimentaire des reproducteurs doit permettre d'optimiser la reproduction, facteur clé de la conduite d'élevage, le bon déroulement des mises bas et du post partum ainsi qu'une lactation adéquate. Une bonne adéquation de l'alimentation des reproducteurs permet d'obtenir des mises bas groupées et donc un âge au sevrage le moins disparate possible, de diminuer les interventions gynécologiques, de réduire le syndrome dit métrite mammite agalactie (MMA), ainsi que les arthrites des porcelets sous la mère (compétition des porcelets à la mamelle). A ce titre, depuis plusieurs années, s'est instauré dans bon nombre d'élevages un suivi corporel de l'état d'engraissement des reproducteurs par la mesure des épaisseurs de lard et de muscle au niveau dorsal. Ce suivi permet une meilleure adaptation du programme alimentaire aux besoins des animaux.

L'alimentation du porcelet et du porc à l'engraissement a un impact indéniable sur les maladies digestives. Actuellement, les nutritionnistes recommandent la mise en place d'aliments spécialement formulés pour une meilleure valorisation par la flore digestive des animaux pour lesquels les troubles digestifs sont récurrents.

- Les vaches laitières sont exposées à des maladies d'ordre métabolique si les apports alimentaires sont inadéquats. Les désordres métaboliques sont à l'origine d'une cascade de maladies gynécologiques, locomotrices et en corollaire de maladies des veaux.
- En production cunicole, le programme alimentaire et nutritionnel des reproducteurs doit être optimisé afin de prévenir la fonte musculaire au cours des cycles de reproduction, mais aussi éviter d'avoir un troupeau "trop gras". Ainsi, une alimentation insuffisamment énergétique risque d'impacter la viabilité du lapereau sevré, alors qu'une alimentation trop énergétique peut être un facteur d'apparition de mammites ou de réduction de fertilité. Les programmes alimentaires plus énergétiques seraient susceptibles de favoriser l'expression clinique des *E. coli* pathogènes.

Sur les lapins d'engraissement, la pratique d'une limitation de l'ingestion (repas en quantité contrôlée) est très largement répandue car cela améliore la maîtrise du syndrome EEL (entéocolite épizootique du lapin). En parallèle, le respect des recommandations nutritionnelles, et plus particulièrement des apports minimum en fibres, permet de réduire le risque de troubles digestifs.

L'eau et l'alimentation peuvent en outre être des vecteurs de bactéries dans l'élevage si leur qualité sanitaire n'est pas maîtrisée.

5.1.1.3 Bâtiments – Matériel - Ambiance

Le type de bâtiment d'élevage, sa conception, son âge, ses capacités techniques à permettre la gestion de l'ambiance, sa praticité au regard de l'application de certaines mesures de biosécurité influent également sur la dynamique d'évolution des infections et donc potentiellement sur la fréquence du recours aux antibiotiques, quelles que soient les filières.

Ainsi, des facteurs de risques pour les maladies respiratoires sont communs à tous les types de production, comme le défaut de conception des bâtiments, la mauvaise gestion de l'ambiance, ...

L'ambiance a une incidence importante, non seulement sur les maladies respiratoires mais aussi sur les maladies digestives.

Autre exemple : les facteurs de risques spécifiques pour les infections mammaires sont dépendants du type de logement et de litières (par exemple : aire paillée – risque / *Streptococcus uberis*), du type de salle de traite et du bon fonctionnement de la machine à traire.

En production cunicole, des investissements en matériel ont limité l'expression de certaines maladies et par conséquent l'usage d'antibiotiques. A titre d'exemple, la mise en place des repose-pattes limitent l'expression des pododermatites.

Ces différents facteurs sont très dépendants d'un autre facteur, cité ci-dessous, qui est le contexte économique d'un élevage en particulier ou de la filière en général.

5.1.2 Contamination microbienne des hauts de pyramide

La santé des animaux est hautement dépendante de celle des reproducteurs, la plupart des agents pathogènes étant transmis de façon asymptomatique de la truie au porcelet lors des premiers jours de la vie. Des études épidémiologiques nombreuses ont été conduites pour savoir à quel âge la contamination se produit. En effet, selon les agents, elle est plus ou moins précoce. C'est ainsi que l'on sait, pour le porc, qu'il est nécessaire de sevrer avant l'âge de 14 jours si l'on veut éviter la transmission d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* (Amass et Baysinger, 2006). Avec *Streptococcus suis*, la contamination est particulièrement précoce. Cette bactérie est en effet transmise au porcelet au cours de la parturition (Amass *et al.*, 1996; Amass *et al.*, 1995). Chez les oiseaux, la contamination de l'œuf, au cours de l'incubation est bien connue et constitue un risque important de propagation et pérennisation des infections, en particulier pour les mycoplasmes et les salmonelles (Humbert et Salvat, 1997).

Le portage de bactéries pathogènes en faibles quantités est inapparent dans les troupeaux du haut de la pyramide génétique (sélection et même multiplication), mais en production porcine par exemple, dans les élevages naisseurs-engraisseurs conventionnels il peut évoluer à tout moment vers une forme clinique (Fittipaldi *et al.*, 2003). Il est donc essentiel de veiller à l'assainissement des élevages de sélection, de façon à pouvoir réaliser des dépeuplements et repeuplements des élevages de production. La dépopulation partielle permet d'assainir de façon satisfaisante à moindre coût (Stärk *et al.*, 2007) mais, au vu des données épidémiologiques, la solution idéale consiste en une dépopulation totale suivie d'un repeuplement avec des animaux parfaitement sains, nés par césarienne, pour garantir le statut des têtes de pyramide des schémas génétiques : animaux qualifiés de Specific Pathogen Free (SPF) (Akkermans, 1991). Cette mesure, très efficace en élevage porcin est à la base des programmes d'assainissement danois et suisses. En élevage de production, elle est coûteuse, mais le retour sur investissement est possible en 18 mois lorsque les conditions de biosécurité d'accompagnement sont strictement appliquées (Guyomarc'h *et al.*, 2003; Marchand et Remigereau, 2009; Menard, 2009). Le recours aux antibiotiques est alors réduit au strict minimum. En sélection, cette mesure est indispensable pour pouvoir ensuite peupler les élevages de production avec des animaux assainis en toute sécurité.

Pour garantir la réussite de ces opérations, il est important que les schémas génétiques suivent de façon stricte et validée la situation des élevages de sélection et multiplication pour préciser quelles garanties ils apportent aux acheteurs (Laval, 2010; Laval, 2013).

5.1.3 Etapes de production à risques

Chaque filière a identifié et connaît les étapes (stades) de production à risques vis-à-vis du développement des infections.

- ✓ En filière volailles, sont cités :
 - démarrage toutes espèces ;
 - finition en volailles de chair ;
 - clostridioses associées au cycle coccidiose : 4^{ème} ou 5^{ème} semaine (gallus, dinde) ;
 - période de sensibilité à l'histomonose chez le dindonneau ;
 - sortie en parcours ;
 - entrée en gavage.
- ✓ En filière porcine, le sevrage est une étape à risque. L'âge au sevrage influence l'importance de ce facteur de risque. Le sevrage est l'un des stress les plus importants subis par les porcelets et selon l'âge au sevrage (qui varie de 3 à 4 semaines), le statut immunitaire du porcelet sera également variable. La variabilité de l'âge au sevrage se traduit par la création de sous populations à statuts immunitaires hétérogènes qui peuvent générer diverses dynamiques pathologiques.
- ✓ En filière cunicole, la période du pré-sevrage reste délicate car les besoins nutritionnels de la mère et du lapereau diffèrent, alors qu'ils partagent le même aliment : un compromis nutritionnel est nécessaire. De même, les deux semaines qui suivent le sevrage sont souvent considérées comme une période à risques digestifs élevés.

- ✓ La production laitière est en elle-même un contexte à risque intrinsèque pour les infections mammaires. Le risque de mammites reste élevé, la traite mécanique *a minima* bi-quotidienne peut se révéler un facteur d'agression physique et de contamination des trayons.

La période sèche est également une période à risques avec 2 périodes particulièrement sensibles : l'arrêt de la traite et le *pré-partum*.

5.1.4 Regroupement et transport d'animaux

Quelles que soient les filières et les espèces animales, le fait de regrouper des animaux d'origines différentes et donc porteurs d'un microbisme différent, est un facteur de risques qui favorise les échanges de pathogènes contre lesquels certains individus sont « naïfs », induisant le développement d'infections. Certains modes de production favorisent ce risque. Ainsi par exemple :

- La production de veau de boucherie en ateliers d'engraissement : il s'agit d'un élevage en groupe d'animaux jeunes, tous d'origines différentes, ayant subi une, voire plusieurs phases de transport.
L'allotement survient à un âge délicat, où le veau est « immuno-déficitaire » : l'immunité passive est inadaptée à son nouvel environnement, l'immunité active est en cours d'acquisition.
Chaque veau est porteur potentiel du microbisme de son élevage d'origine.
Les effectifs moyens sont de 260 veaux par élevage.
Les nouvelles normes d'élevage issues de la directive bien-être de 1997, ont amélioré le bien-être des veaux (contacts sociaux, déplacements, confort, apport d'aliments fibreux) mais, à l'inverse, elles favorisent les contaminations par contact direct entre animaux.
- L'engraissement des jeunes bovins : ce type d'élevage comporte de nombreuses similitudes avec l'élevage des veaux de boucherie en atelier d'engraissement : regroupements d'animaux de diverses origines, multiplicité des contacts et promiscuité pendant le transport puis en stabulation, stress du transport et de l'allotement.
- L'activité d'engraissement en production porcine avec achat de porcelets d'origines multiples, et les changements fréquents de fournisseurs de cochettes chez les naisseurs engraisseurs.

Le transport des animaux, quant à lui, favorise les contacts et induit un stress. Ces deux facteurs sont favorables au développement d'infections et à l'expression clinique des maladies.

5.1.5 Niveau des mesures de biosécurité

- ✓ Les mesures de biosécurité interne appliquées dans les élevages, telles que les opérations de nettoyage-désinfection, le port de tenues spécifiques, le respect de la marche en avant de façon à protéger les animaux les moins contaminés, etc., ont un impact sur la diffusion et le niveau d'expression clinique du microbisme de l'élevage.
- ✓ Les mesures de biosécurité externe concernent à la fois les « intrus » qu'il convient de maîtriser (lutte contre les nuisibles) et les « intrants animaux » (achat de reproducteurs par exemple) qui sont susceptibles de perturber la stabilité du panel des agents pathogènes dans l'élevage destinataire. A ce titre, la gestion de la quarantaine doit être optimisée (durée principalement) en fonction des agents pathogènes présents dans les élevages receveurs afin d'éviter des relances microbiennes et virales. En outre, on attachera un soin tout particulier aux précautions sanitaires relatives aux visiteurs, intervenant extérieurs et aux camions (provenance, entrées, sorties, produits transportés, ...).

Ces éléments sont pertinents quelles que soient les productions.

En ce qui concerne l'aquaculture, certains éléments sont spécifiques :

- Qualité de l'eau d'élevage : que ce soit en eau douce (cours d'eau) ou en zone côtière (cages en mer), il n'est pas souvent possible de maîtriser la qualité de l'eau d'élevage, et

donc la présence dans ces eaux de bactéries antibiorésistantes (environnementales, d'origine humaine ou animale) susceptibles d'être sélectionnées lors des traitements.

- Les mises « à sec » et désinfections des bassins d'élevage sont peu pratiquées du fait du manque à gagner qu'elles entraînent. Cela peut favoriser la persistance de bactéries pathogènes dans les bassins et donc la survenue d'infections récurrentes nécessitant des traitements antibiotiques.

5.2 Contraintes induisant de mauvaises pratiques

Certaines contraintes ou difficultés, de nature technique, réglementaire, économique et sociologique pèsent sur les professionnels chargés de lutter contre les maladies des animaux et peuvent influencer négativement sur les modalités d'utilisation des antibiotiques, induisant de mauvaises pratiques.

5.2.1 Difficultés réglementaires

Un certain nombre de dispositifs réglementaires, dans la mesure où ils ont été conçus et instaurés dans un contexte différent de la problématique de l'antibiorésistance, sont susceptibles de constituer des facteurs de risque dans ce domaine. On citera comme exemples :

✓ Les délais d'attente

L'absence d'AMM pour la majorité des antibiotiques, chez certaines espèces « mineures », conduit les prescripteurs à avoir recours à la « cascade de prescription » de manière courante. Il s'ensuit l'obligation de respecter un délai d'attente forfaitaire qui peut être incompatible avec certaines durées d'élevage ou certaines productions et activités. L'adaptation des pratiques peut alors s'avérer difficile. Certaines filières volailles, les filières poissons, les petits ruminants (notamment les caprins) et les chevaux sont très concernés.

Par ailleurs lorsque le choix existe, il est tentant, pour des raisons pratiques, de préférer les molécules les plus récentes dont les délais d'attente sont plus courts. Ceci est particulièrement sensible en production laitière avec des molécules de nouvelle génération qui présentent des temps d'attente nul dans le lait *a contrario* d'AMM plus anciennes qui ont des temps d'attente de plusieurs traites.

- Les règles anti-dopage : chez les chevaux, il convient de rappeler la grande hétérogénéité des préoccupations et contraintes liées à la nature des équidés traités et à la typologie des soignants, au premier rang desquels se trouvent les vétérinaires (à activité équine exclusive ou à activité mixte), mais aussi les propriétaires et entraîneurs. Ainsi, les chevaux de sport ayant une activité dans les courses de galop, de trot, les concours (de saut d'obstacles, de complet, de dressage) ou l'endurance, sont en outre potentiellement soumis à des contrôles anti-dopage, qui peuvent conduire à des arbitrages thérapeutiques qui privilégient un délai d'attente court, voire nul, éventuellement aux dépens des risques vis-à-vis de l'antibiorésistance. En effet, certaines spécialités antibiotiques contiennent de la procaine qui est une substance dopante, limitant alors la possibilité d'usage chez le cheval de sport.

- ✓ Le défaut de révision des anciennes AMM : certaines anciennes molécules d'antibiotiques disposent d'AMM assorties de posologies aujourd'hui inappropriées. Leur usage selon les indications de l'AMM conduit à effectuer des sous-dosages qui sont des facteurs de risque connus vis-à-vis de l'antibiorésistance. Des recommandations d'usage raisonné et modéré des nouvelles molécules antibiotiques ne pourront être émises que si l'arsenal thérapeutique plus ancien est réactualisé, notamment dans le domaine de la posologie.

L'actuelle réglementation européenne transposée dans le droit national rend difficile l'actualisation de certaines parties de dossiers des anciennes AMM imposant la fourniture de nouvelles études notamment en écotoxicologie pour la révision des anciennes posologies par exemple. De plus ces procédures devront parfois être gérées au niveau européen. Cela pose le problème de l'investissement financier nécessaire et du retour sur investissement que peuvent en attendre les laboratoires pharmaceutiques sur d'anciennes molécules, la durée de protection des données et du marché étant révolues. Il s'avère donc nécessaire de réfléchir au niveau européen à une évolution de ce dispositif.

- ✓ Les règles administratives peuvent constituer un frein à l'évolution et à la rénovation des bâtiments.

5.2.2 Contraintes techniques

Un certain nombre de difficultés techniques, aujourd'hui non résolues, conduisent à une utilisation inadaptée d'antibiotiques. On citera comme exemples :

- ✓ L'absence d'outils de diagnostic rapide : il est aujourd'hui indispensable de mettre à disposition des vétérinaires, des outils de diagnostic et d'aide à la décision rapides. Il peut s'agir de kits permettant de faire la part entre les affections susceptibles de requérir un traitement antibiotique et les autres. Ces outils ont été développés en santé humaine et il est souhaitable qu'il en soit de même en médecine vétérinaire. Il est également important que les indicateurs d'infection soient les plus précoces possibles, notamment dans le cadre d'une optimisation des traitements métaboliques (systèmes automatisés de mesure de la température corporelle par exemple).
- ✓ L'absence relative de valeur prédictive des antibiogrammes réalisés en médecine vétérinaire (cf 3.3.1).
- ✓ Le manque d'informations régulièrement disponibles et mises à jour sur l'évolution des dominantes infectieuses et du niveau de résistance des principaux agents pathogènes chez certaines espèces.
- ✓ Le peu de connaissance disponible pour les prescripteurs, sur la biodisponibilité des antibiotiques, ce qui ne leur permet pas de prendre en compte ce critère qui permettrait de limiter les volumes d'antibiotiques utilisés.
- ✓ L'inadaptation des unités de vente : un certain nombre d'antibiotiques ne sont disponibles que sous des unités de vente inappropriées à leur usage. Cela peut conduire, soit à des sous-dosages si le volume est insuffisant pour le nombre de traitements à administrer, soit à de l'automédication en utilisant le reliquat du médicament si le volume est plus important que celui correspondant au nombre de traitements à administrer.
- ✓ Les difficultés à estimer le poids de certains animaux (chevaux, bovins) peuvent conduire à un mauvais dosage.
- ✓ Les difficultés d'administration : la contention des animaux est un pré-requis systématique à l'administration individuelle d'un antibiotique, que ce soit chez les animaux de compagnie ou en production animale. Cette contrainte est un frein à l'observance des prescriptions lors d'administrations répétées. Les formulations « longue-action » sont une réponse efficace à ces difficultés, en termes de praticité et d'observance. Elles présentent cependant les inconvénients suivants :
 - l'élimination lente de l'antibiotique (la propriété responsable de son caractère « longue-action ») fait qu'il persistera également plus longtemps après le délai nécessaire à son action curative, avec un impact potentiellement défavorable sur les flores bactériennes en matière d'antibiorésistance (cf 2.5.2),
 - lors d'une administration unique de la formulation « longue action », la durée d'exposition de l'organisme est figée. Ce type de formulation n'est pas adapté à une ré-évaluation de la durée de traitement par le prescripteur (cf 2.5.2).

5.2.3 Contraintes et/ou opportunités économiques, sociologiques

Les experts ont également identifié un certain nombre de contraintes et d'opportunités économiques et sociologiques influençant la prescription des antibiotiques, sans pour autant pouvoir les évaluer scientifiquement dans le cadre de ce Groupe de Travail, qui ne comportait pas de compétences dans ces domaines. Leur énumération dans le présent rapport peut conduire à identifier certaines pistes d'enquêtes ou de recherches :

- ✓ L'arrivée des génériques en thérapeutique vétérinaire : les génériques ont permis une baisse du prix des antibiotiques, ce qui apparaît comme un facteur favorisant le recours à ces produits.
- ✓ Coût de la main d'œuvre : le traitement lorsqu'il s'agit de médicaments injectables doit inclure le coût de la main d'œuvre qui est loin d'être négligeable dans la plupart des

filières. Il peut être un frein à l'utilisation de cette voie d'administration qui pourtant, expose moins aux antibiotiques les bactéries commensales (digestives) que la voie orale, ou au contraire être favorable à l'utilisation des présentations longue action (cf 5.2.2).

- ✓ La prise en compte de la productivité dans les schémas génétiques : chez les vaches laitières, par exemple, la sélection génétique a pris en compte la productivité mais jusqu'à récemment, assez peu la « résistance » aux infections mammaires. A titre d'illustration : la rapidité de traite a fait l'objet d'une sélection. Chez les animaux ainsi sélectionnés, on constate une plus grande sensibilité aux infections mammaires.
- ✓ L'économie de l'élevage et/ou de la filière conditionne très fortement la capacité d'investissement nécessaire pour améliorer les bâtiments et le matériel, en vue de placer les animaux dans un environnement qui permette une meilleure maîtrise des infections. Les contraintes économiques actuelles obligent souvent les éleveurs à accroître la taille des groupes d'animaux, voire leur densité, ce qui représente un facteur de risque pour l'émergence de pathologie et donc la consommation d'antibiotiques (cf 2.1). Cet accroissement de taille, voire de densité doit s'accompagner de moyens de maîtrise supérieurs qui passent nécessairement par des investissements supplémentaires dans l'élevage.
- ✓ Le facteur éleveur-propriétaire :
 - Quelles que soient les filières, l'éleveur est le gestionnaire de l'élevage. Au travers de ses décisions, ses choix, sa rigueur, sa constance, son expertise et ses objectifs, il exerce une influence prépondérante sur la gestion des maladies au sein de son élevage. C'est le garant du respect des mesures de biosécurité, de la surveillance des animaux ; il est aussi gestionnaire de l'alimentation, des paramètres d'ambiance, de la surveillance et du tri des animaux, de l'élimination des malades et de la qualité du rationnement.
L'observance des traitements de la part des éleveurs est primordiale dans la maîtrise de l'antibiorésistance.
Le vétérinaire prescrit selon deux modalités :
 - lors d'une visite dans l'élevage et d'un examen clinique des animaux
 - sans examen clinique des animaux, en conformité avec un protocole de soin établi par lui. Cette seconde modalité représente aujourd'hui la très grande majorité des prescriptions antibiotiques. C'est alors l'éleveur qui administre les médicaments au titre d'infirmier.L'aptitude de l'éleveur et de son personnel à reconnaître les maladies (diagnostiquer), à se référer et à respecter le protocole de soins et la prescription des médicaments (opportunité de traiter, choix de l'anti-infectieux, évaluation du poids des animaux, mode et durée d'administration, etc.), à évaluer l'efficacité des traitements entrepris est essentielle.
 - Les propriétaires de chiens et de chats constituent une classe particulière d'acteurs dans la mesure où ils ne sont pas des professionnels de l'élevage. Pour autant, ils interviennent souvent directement sur les modalités de mise en œuvre d'un traitement antibiotique. Entre 2006 et 2009, la progression des stérilisations chez le chien (+6 %) et le chat (+ 2 %) est un indicateur de la médicalisation croissante des chiens et des chats, que ce soit en ville ou en campagne.
Ce recours aux soins s'est accompagné d'une augmentation des prescriptions et de la mise en place de traitements à court et moyen terme. Ces différents aspects de la médecine de ces carnivores font que la prescription de traitements antibiotiques face à une infection bactérienne (avérée ou supposée) est un acte courant du vétérinaire, suivie par une utilisation de qualité variable de la part du propriétaire : sans pouvoir la caractériser, il est connu qu'une part d'automédication ou de réutilisation d'anciennes ordonnances existe pour les chiens et les chats (en cas de pyodermite récidivante par exemple) ; d'un autre côté, le défaut d'observance par non respect des prescriptions, en particulier l'arrêt prématuré d'un traitement du fait de l'amélioration clinique et de la difficulté d'administrer un traitement, est fréquemment rencontré pour ces animaux de compagnie.

5.3 Recensement des pratiques à risque

5.3.1 Méthodologie

Toute utilisation d'antibiotique présente le risque de sélectionner, d'amplifier ou de disséminer la résistance bactérienne. Cependant certaines pratiques peuvent présenter un risque plus élevé. Le groupe de travail a mis en place une méthodologie pour évaluer ces modes d'utilisation « à risque ».

Ces pratiques « à risque » pourraient être définies comme des modes d'utilisation d'une famille (ou sous-famille) d'antibiotiques, pour une espèce animale donnée, conduisant à une sélection importante de bactéries résistantes (ou de déterminant de résistance), de nature à présenter un danger pour la santé en général (humaine, animale) et pour l'environnement.

Comme indiqué en conclusion du chapitre 3, l'évaluation des pratiques « à risque » sur la base des relations mises en évidence entre utilisation et résistance n'est aujourd'hui pas possible, compte tenu de la complexité des phénomènes d'antibiorésistances, de la diversité des bactéries concernées (pathogène ou commensales), des phénomènes de co-résistance et donc de co-sélection et compte tenu, par ailleurs, du niveau actuel de précision des outils de suivi.

Ces difficultés d'interprétation et l'impossibilité qui en découle d'évaluer directement les modalités d'utilisation des antibiotiques à l'aune des données sur la résistance des bactéries, qu'elles soient pathogènes ou commensales, ont conduit le groupe de travail à adopter une démarche plus indirecte d'évaluation de risque, pour mettre en évidence des pratiques à risques vis-à-vis de l'antibiorésistance.

Un sous-groupe restreint d'experts a élaboré la méthodologie, qui est inspirée :

- du schéma d'analyse de risque de l'OIE (OIE, 2013) ;
- de méthodes utilisées dans des exercices de hiérarchisation, par l'attribution de notes aux critères pris en compte pour l'évaluation de risque ;
- des méthodes d'élicitation d'experts pour fixer un seuil d'acceptabilité dans les différentes pratiques d'utilisation des antibiotiques.

Elle peut se résumer ainsi (Figure 25):

- ✓ Phase A : Identifier les modes d'utilisation « à risque ».
 - 1^{ère} étape : toutes filières confondues.

La première étape a consisté à établir un classement des triptyques « antibiotique - voie d'administration – type de traitement » et à établir un seuil général d'acceptabilité de ces pratiques, indépendamment de l'espèce ou du stade de production. Les pratiques dont la notation était supérieure au seuil d'acceptabilité du groupe ont été retenues comme pratiques à risque, toutes filières confondues.
 - 2^{ème} étape : prise en compte des spécificités de chaque filière.

La deuxième étape a consisté à examiner chacune des pratiques recensées en étape 1, pour chaque espèce et chaque stade de production. Au cours de cette étape, des facteurs de modulation (facteurs additionnels de risque ou au contraire de déclassement), ont été appliqués afin de prendre en compte certaines spécificités de filières.
- ✓ Phase B : Evaluer la nécessité de chaque mode d'utilisation « à risque » et l'existence d'alternatives éventuelles.
- ✓ Phase C : Classer en conséquence chaque mode d'utilisation « à risque ».

Ces phases B et C des travaux ont consisté à considérer chaque pratique « à risque » au sein de chaque filière et à émettre des recommandations vis-à-vis de leur suppression ou de leur encadrement en fonction de leur contexte d'utilisation (caractère indispensable ou non de la pratique).

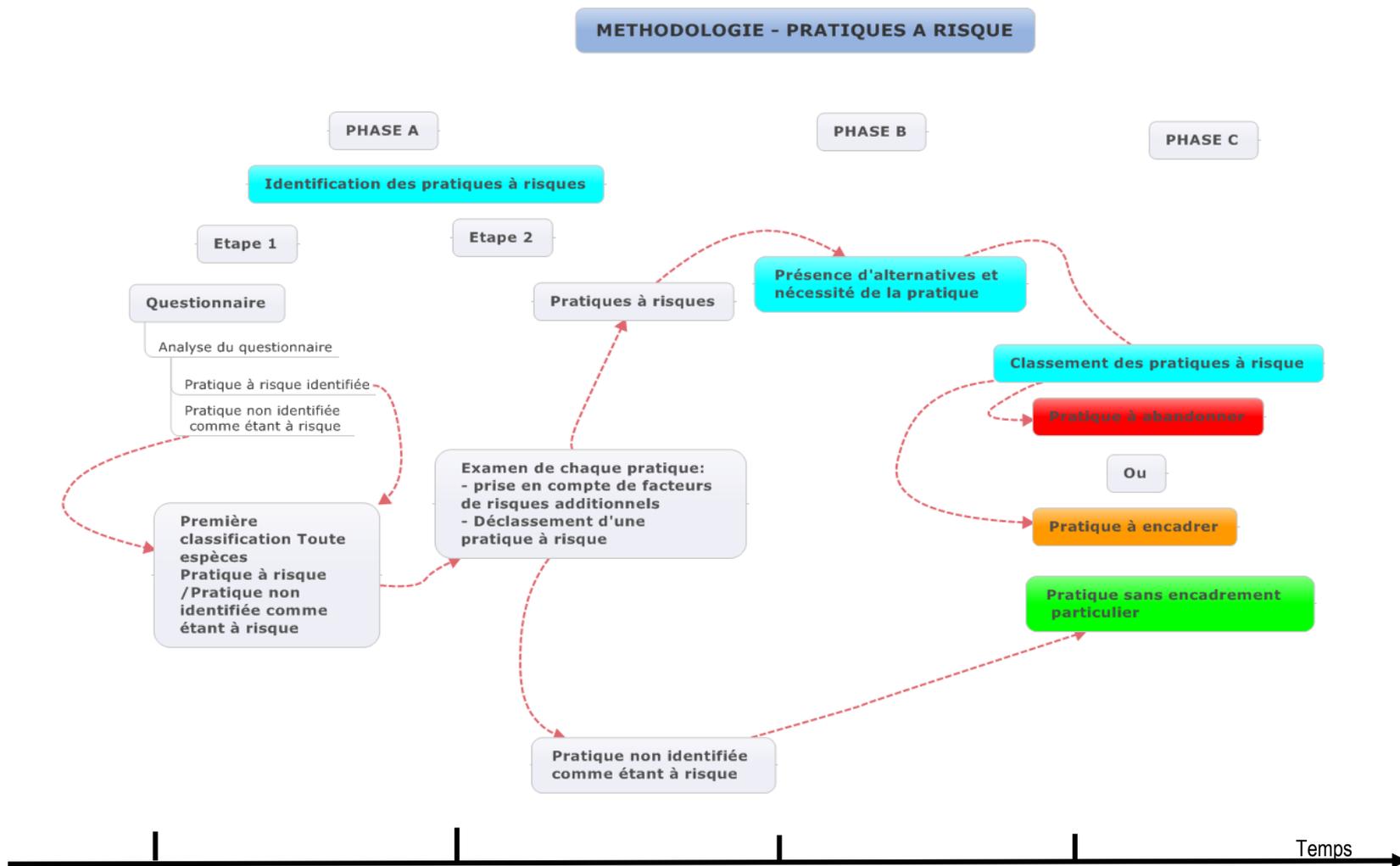


Figure 25 : Méthodologie d'évaluation des pratiques à risque

5.3.1.1 Phase A, étape 1 : liste de pratiques « à risque » et seuil d'acceptabilité

L'étape 1 de la phase A a mis en œuvre trois opérations successives :

- a) Identification des critères d'évaluation des risques vis-à-vis de l'antibiorésistance (selon les principes de l'OIE : propagation/exposition/conséquences) ;
- b) Etablissement d'une grille de hiérarchisation des risques ;
- c) Questionnaire en aveugle pour l'ensemble des experts du GT, afin de déterminer un seuil d'acceptabilité ou de non acceptabilité pour chaque famille d'antibiotiques, selon son mode d'utilisation.

Les modes d'utilisation des antibiotiques ont été décrits au moyen du triptyque « famille (ou sous-famille) d'antibiotiques / voie d'administration / type de traitement ». Les éléments de ce tryptique avaient été détaillés lors de l'étape de recensement des modes d'utilisation des antibiotiques dans les différentes filières (cf 3.1.2).

a) Identification des critères d'évaluation des risques vis-à-vis de l'antibiorésistance

L'évaluation du risque lié aux modes d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire a pris en compte les critères classiques de l'appréciation du risque de l'OIE que sont la propagation, l'exposition et les conséquences.

- ✓ Pour l'aspect exposition, les critères retenus sont la voie d'administration (orale, parentérale, locale, ...) et le type de traitement (préventif, métaglyctique, curatif), dans la mesure où, selon ces éléments, l'exposition du microbiote aux antibiotiques peut être différente, qualitativement et quantitativement.
- ✓ Le critère propagation n'a pu être pris en compte que partiellement à cette étape de la méthodologie. En effet, l'appréciation de la propagation dépend en partie elle aussi, de la voie d'administration et du type de traitement des antibiotiques ; mais elle dépend également du caractère transférable ou non du déterminant de résistance acquis. Or, ce dernier caractère est hautement variable en fonction des bactéries et des molécules d'antibiotiques et ne s'exprime pas de façon homogène dans toutes les filières. Cet élément a donc fait l'objet d'une prise en compte au sein de chaque filière, lorsque les connaissances le permettaient.
- ✓ Les critères retenus pour évaluer l'aspect « conséquences » ne peuvent être qu'indirects, dans l'état actuel des connaissances. En effet, les conséquences pour l'homme, l'animal et l'environnement de l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques par telle ou telle bactérie chez l'animal (qu'il s'agisse de bactérie pathogène ou de bactérie commensale), ne sont pas connues de façon systématique et aucun indicateur de cette nature n'existe aujourd'hui. Le Groupe de Travail a donc choisi d'exprimer indirectement le critère « conséquence » au moyen des listes d'antimicrobiens prioritaires établies par l'OMS pour l'homme et par l'OIE pour l'animal. Les familles d'antibiotiques incluses dans ces listes peuvent être en quelque sorte considérées comme les antimicrobiens restant disponibles pour soigner certaines maladies, alors que d'autres antibiotiques sont devenus inefficaces du fait de la résistance. Il s'agit donc d'une appréciation indirecte du critère « conséquence ».

A ce stade de l'évaluation, les critères retenus sont donc les suivants :

- ✓ Importance de l'antibiotique en santé humaine selon l'OMS (4 classes)
 - Important (IA)
 - Très important (HIA)
 - Importance critique (CIA)
 - Importance critique prioritaire (CIA prioritaire)
- ✓ Importance de l'antibiotique en santé animale selon l'OIE (4 classes)
 - Important (VIA)
 - Très important (VHIA)
 - Importance critique (VCIA)
 - Importance critique prioritaire (VCIA prioritaire)

- ✓ Voie d'administration de l'antibiotique (4 voies)
 - Locale
 - Parentérale
 - Orale
 - Autres voies : administration de l'antibiotique *via* l'environnement proche des animaux (pulvérisation, nébulisation, poudre au nid, pédiluve, balnéation, etc.).
- ✓ Type de traitement (3 types)
 - Curatif
 - Métaphylactique
 - Préventif

b) Etablissement d'une grille de hiérarchisation des risques

Une valeur a été donnée à chaque critère de cette analyse de risque, en exprimant de façon graduée l'effet des différentes familles d'antibiotiques et des modalités d'apport de ces antibiotiques sur le microbiote. Les valeurs fixées tiennent compte des connaissances scientifiques disponibles concernant l'impact de ces critères sur le risque de développement et de propagation de l'antibiorésistance.

- ✓ Importance de l'antibiotique en santé humaine selon OMS (4 classes) : valeur N_1
 - Important : $N_1 = 1$
 - Très important : $N_1 = 2$
 - Importance critique : $N_1 = 3$
 - Importance critique prioritaire : $N_1 = 4$
- ✓ Importance de l'antibiotique en santé animale selon l'OIE (4 classes) : valeur N_2
 - Important : $N_2 = 1$
 - Très important : $N_2 = 2$
 - Importance critique : $N_2 = 3$
 - Importance critique prioritaire : $N_2 = 4$
- ✓ Voie d'administration de l'antibiotique : valeur N_3
 - Locale : $N_3 = 1$
 - Parentérale : $N_3 = 2$
 - Orale : $N_3 = 3$
 - Autres voies : $N_3 = 4$
- ✓ Type de traitement : valeur N_4
 - Curatif : $N_4 = 1$
 - Métaphylactique : $N_4 = 2$
 - Préventif : $N_4 = 3$

La prise en compte de l'ensemble des critères est quant à elle, exprimée par le produit simple de ces valeurs, sans pondération, le Groupe de Travail ayant choisi de donner une importance égale à chacun des critères (Tableau 14).

Chaque triptyque antibiotique / voie d'administration / type de traitement est ainsi classé dans la grille de hiérarchisation des risques (Tableau 15). Le produit des valeurs (dénommé « note » par la suite) pour chaque triptyque apparaît dans la colonne de droite du tableau.

Tableau 14 : Critères d'évaluation des risques

Famille d'antibiotique	Conséquences				Exposition				Agrégation des critères
	Homme	N ₁	Animal	N ₂	Voie d'administration	N ₃	Type de traitement	N ₄	
Cf tableau 5	IA	1	VIA	1	Locale	1	Curatif	1	N ₁ x N ₂ x N ₃ x N ₄
	HIA	2	VHIA	2	Parentérale	2	Métaphylactique	2	
	CIA	3	VCIA	3	Orale	3	Préventif	3	
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	Autres voies	4			

Tableau 15 : Grille de hiérarchisation des risques (exemple* pour 3 antibiotiques ou famille d'antibiotiques)

Antibiotique ou famille d'antibiotique	Conséquences				Exposition				Agrégation des critères		
	Homme		Animal		Voie d'administration	Type de traitement					
Bétalactamines 3	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Locale	1	Curatif	1	1	16
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Locale	1	Métaphylactique	2	2	32
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Locale	1	Préventif	3	3	48
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Parentérale	2	Curatif	1	2	32
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Parentérale	2	Métaphylactique	2	4	64
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Parentérale	2	Préventif	3	6	96
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Orale	3	Curatif	1	3	48
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Orale	3	Métaphylactique	2	6	96
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Orale	3	Préventif	3	9	144
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Autres voies	4	Curatif	1	4	64
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Autres voies	4	Métaphylactique	2	8	128
	CIA prioritaire	4	VCIA prioritaire	4	16	Autres voies	4	Préventif	3	12	192
Oxy tétracycline	HIA	2	VCIA	3	6	Locale	1	Curatif	1	1	6
	HIA	2	VCIA	3	6	Locale	1	Métaphylactique	2	2	12
	HIA	2	VCIA	3	6	Locale	1	Préventif	3	3	18
	HIA	2	VCIA	3	6	Parentérale	2	Curatif	1	2	12
	HIA	2	VCIA	3	6	Parentérale	2	Métaphylactique	2	4	24
	HIA	2	VCIA	3	6	Parentérale	2	Préventif	3	6	36
	HIA	2	VCIA	3	6	Orale	3	Curatif	1	3	18
	HIA	2	VCIA	3	6	Orale	3	Métaphylactique	2	6	36
	HIA	2	VCIA	3	6	Orale	3	Préventif	3	9	54
	HIA	2	VCIA	3	6	Autres voies	4	Curatif	1	4	24
	HIA	2	VCIA	3	6	Autres voies	4	Métaphylactique	2	8	48
	HIA	2	VCIA	3	6	Autres voies	4	Préventif	3	12	72
Colistine	CIA	3	VCIA	3	9	Locale	1	Curatif	1	1	9
	CIA	3	VCIA	3	9	Locale	1	Métaphylactique	2	2	18
	CIA	3	VCIA	3	9	Locale	1	Préventif	3	3	27
	CIA	3	VCIA	3	9	Parentérale	2	Curatif	1	2	18
	CIA	3	VCIA	3	9	Parentérale	2	Métaphylactique	2	4	36
	CIA	3	VCIA	3	9	Parentérale	2	Préventif	3	6	54
	CIA	3	VCIA	3	9	Orale	3	Curatif	1	3	27
	CIA	3	VCIA	3	9	Orale	3	Métaphylactique	2	6	54
	CIA	3	VCIA	3	9	Orale	3	Préventif	3	9	81
	CIA	3	VCIA	3	9	Autres voies	4	Curatif	1	4	36
	CIA	3	VCIA	3	9	Autres voies	4	Métaphylactique	2	8	72
	CIA	3	VCIA	3	9	Autres voies	4	Préventif	3	12	108

*Cette démarche a été réalisée pour l'ensemble des familles d'antibiotiques

c) Questionnaire et seuil d'acceptabilité

Le seuil d'acceptabilité des pratiques a été établi à partir d'une élicitation des experts du Groupe de Travail, sur ce qu'ils considéraient ou non comme un mode d'utilisation d'antibiotiques « à risque », parmi l'ensemble des tryptiques considérés. Pour ce faire, chaque expert du groupe, quelle que soit sa spécialité vis-à-vis de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance, a reçu un questionnaire lui demandant individuellement de juger chaque triptyque antibiotique/voie d'administration/type de traitement : « ce mode d'utilisation de cet antibiotique est-il, selon vous, acceptable ou non vis-à-vis du risque d'antibiorésistance ? » (Tableau 16). 21 experts ont répondu.

La réponse à ce questionnaire a été fournie par les experts « en aveugle » sans connaître, à ce stade de l'expertise, ni l'étape précédente d'identification des critères d'évaluation de risque ni la construction de la grille d'analyse de risque (élaborée par le sous-groupe « méthodologie »).

Tableau 16 : Questionnaire adressé aux experts (extrait)

Qu'est-ce qui, selon vous, est acceptable en matière de risque d'antibiorésistance ?				
Cocher Oui (acceptable) ou Non (non acceptable). Pas d'autre réponse possible !				
Antibiotique ou famille d'antibiotique	Voie d'administration	Type de traitement	Acceptabilité	
			Oui	Non
Aminoglycosides 1	Locale	Curatif		
	Locale	Métaphylactique		
	Locale	Préventif		
	Parentérale	Curatif		
	Parentérale	Métaphylactique		
	Parentérale	Préventif		
	Orale	Curatif		
	Orale	Métaphylactique		
	Orale	Préventif		
	Autres voies	Curatif		
	Autres voies	Métaphylactique		
	Autres voies	Préventif		
Aminoglycosides 2	Locale	Curatif		
	Locale	Métaphylactique		
	Locale	Préventif		
	Parentérale	Curatif		
	Parentérale	Métaphylactique		
	Parentérale	Préventif		
	Orale	Curatif		
	Orale	Métaphylactique		
	Orale	Préventif		
	Autres voies	Curatif		
	Autres voies	Métaphylactique		
	Autres voies	Préventif		

Analyse des résultats du questionnaire

Une première analyse « horizontale » du questionnaire a été réalisée afin de vérifier la cohérence des résultats. Les détails de cette analyse figurent en Annexe 3.

d) Détermination du seuil d'acceptabilité

La cohérence des réponses ayant été vérifiée, une analyse « verticale » du questionnaire a pu être réalisée (en excluant voie locale et furanes) et la confrontation des réponses des experts (acceptable/non acceptable) aux notes de la grille d'analyse des risques, a permis de :

- ✓ déterminer pour chaque expert un seuil minimal d'acceptabilité et de non acceptabilité
 - en prenant la note minimale pour les réponses « oui » (seuil d'acceptabilité)
 - en prenant la note maximale pour les réponses « non » (seuil de non acceptabilité)
- ✓ déterminer pour le groupe le seuil d'acceptabilité ou de non acceptabilité
 - en faisant la moyenne pour l'ensemble des experts des seuils d'acceptabilité ou de non acceptabilité.
- ✓ comparer la note de chaque triptyque antibiotique/voie d'administration/type de traitement au seuil moyen ainsi déterminé. Si cette note est supérieure à ce seuil moyen d'acceptabilité, alors le mode d'utilisation de l'antibiotique correspondant à ce triptyque est retenu comme une pratique « à risque »

Pour des raisons de lisibilité, un exemple est fourni pour 2 familles d'antibiotiques et 3 réponses d'experts dans le Tableau 17. Toutefois, cette méthode a été appliquée à l'ensemble des familles d'antibiotiques, avec les réponses de l'ensemble des experts ayant participé au questionnaire.

Le seuil d'acceptabilité a été calculé pour différents scénarios :

- ✓ Totalité des réponses valides : 40,23
- ✓ Réponses sans la voie locale : 40,65
- ✓ Réponse sans furanes : 41,92
- ✓ Réponses sans furanes et voie locale : 43,57

L'agrégation des critères pour l'élaboration de la grille de hiérarchisation des risques a abouti à des valeurs irrégulièrement échelonnées (pas variables de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 16, 18, 24, 27, 32, **36**, **48**, 54,...). En parallèle, il s'avère que les valeurs calculées pour le seuil d'acceptabilité sont toutes comprises entre 36 et 48, quel que soit le scénario. Le choix de l'un ou l'autre des scénarios n'a donc pas d'effet sur l'identification des pratiques « à risque » : sous la note de 36, les pratiques sont considérées comme acceptables ; au-dessus du seuil de 48, les pratiques sont considérées « à risque ».

5.3.1.2 Phase A, étape 2 : Prise en compte des spécificités de chaque filière

Au cours de cette deuxième étape de la phase A, la liste des « pratiques à risque » obtenue lors de l'étape précédente a été appliquée aux tableaux de recensement des modes d'utilisation des antibiotiques dans chaque filière (cf tableau 4), afin de visualiser les différentes pratiques à risque au sein de chaque espèce.

Les experts ont considéré chaque mode d'utilisation recensé et ont jugé si les spécificités de la filière considérée conduisaient à prendre en compte d'éventuels facteurs modulateurs (autres que les critères pris en compte dans l'étape 1), de nature à classer « à risque » une pratique qui n'était pas ainsi ressortie précédemment ou à l'inverse, à déclasser une pratique reconnue comme à risque lors de la première étape.

Le Groupe de Travail a préalablement défini les facteurs modulateurs, afin d'avoir une approche harmonisée applicable à l'ensemble des espèces. Les facteurs additionnels pris en compte sont :

- ✓ traitement pyramidal ;
- ✓ durée du traitement ;
- ✓ évolution de la résistance ;
- ✓ co-sélection ;
- ✓ fréquence d'utilisation.

C'est notamment à ce niveau de l'évaluation de risque que les données disponibles concernant l'évolution de la résistance de bactéries aux familles d'antibiotiques considérées ont pu être prises en compte.

5.3.1.3 Phase B : Nécessité de chaque mode d'utilisation « à risque » ; existence d'alternatives éventuelles

Une « pratique à risque » doit être évaluée pour savoir si elle doit être considérée comme : inutile, évitable, utile, voire indispensable en l'absence d'alternative.

La nécessité de l'utilisation de chaque pratique a été examinée ainsi que la présence d'alternatives avérées. Cette étape est importante car certaines pratiques peuvent être considérées « à risque » mais ne peuvent être évitées en l'absence d'autre solution.

Cette phase a donc fait appel aux connaissances des experts pour chaque filière, visant à intégrer une notion de bénéfique/risque pour chacune des pratiques identifiées par la phase A.

5.3.1.4 Phase C : Classement de chaque mode d'utilisation « à risque »

A l'issue de cette évaluation de risque, chaque mode d'utilisation d'antibiotique au sein de chaque filière a finalement été classé dans une des 4 catégories suivantes :

- ✓ Pratique sans encadrement supplémentaire ;
- ✓ Pratique à encadrer (avec des recommandations d'encadrement), afin de cibler précisément les situations où cet usage d'antibiotique peut être envisagé ;
- ✓ Pratique « à risque » devant être abandonnée à terme grâce à la mise en place de mesures de substitution, car cette pratique reste aujourd'hui considérée comme indispensable, en l'absence de moyens alternatifs mis en place par la filière concernée ;
- ✓ Pratique à abandonner sans délai : cette pratique « à risque » doit être immédiatement abandonnée, parce que jugée inutile, ou considérée comme une mauvaise pratique à corriger, soit parce que jugée comme une pratique évitable, dans la mesure où il existe aujourd'hui des solutions alternatives.

5.3.2 Résultats du recensement des « pratiques à risque » par filière

Les résultats obtenus à l'issue de cette évaluation sont présentés ci-dessous pour chaque filière, à la fois sous forme de tableau permettant de visualiser le classement des différents modes d'utilisation des antibiotiques, accompagnés d'un texte explicitant les recommandations d'encadrement et certaines spécificités de filière.

Le code couleur suivant a été adopté :

	Pratique à abandonner sans délai		Pratique à encadrer		Pratique non recensée
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme		Pratique sans encadrement supplémentaire		
bactérie	Pratique à abandonner sans délai <u>saut</u> pour les infections liées aux bactéries citées dans des <u>situations précisées dans le texte</u> , pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée				

Enfin, l'ensemble des tableaux ont été analysés en groupe de travail plénier. Les experts par filière ont ainsi présenté leurs conclusions qui ont été discutées en expertise collective, dans l'esprit d'une recherche de consensus par l'ensemble du Groupe de Travail, autour de conclusions les plus homogènes possibles entre filières.

5.3.2.1 Pratiques à risque en filière avicole

Les productions de volailles sont caractérisées par la gestion en lots de quelques centaines à plusieurs milliers d'oiseaux de même espèce et d'âge identiques élevés dans un espace partagé. L'isolement et le traitement des seuls animaux malades est rarement possible. Pour certaines bactéries, la contagion est inévitable et plus ou moins rapide. A l'échelle du lot, la métaphylaxie est le mode d'intervention curatif le plus pertinent.

L'autopsie, la bactériologie et les antibiogrammes sont pratiqués en routine. La voie d'administration la plus courante est la voie orale, principalement via l'eau de boisson, plus rarement via l'aliment.

Dans ce contexte, les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filière volailles sont synthétisées dans le Tableau 18.

Rappel : le Groupe d'experts disposait d'une expertise limitée sur la filière canard gras. Il ne lui a pas été possible d'être précis sur cette filière qui pourrait faire l'objet d'une étude plus approfondie en tenant compte des recommandations du présent rapport.

• **Les pratiques à risque à abandonner sans délai**

- ✓ Injection de ceftiofur au couvoir : plusieurs publications ayant mis en évidence l'augmentation des résistances des entérobactéries aux céphalosporines de dernières générations et la diffusion des supports de résistance, ces pratiques ont déjà été arrêtées en France pour le marché français, depuis la mise en place du Groupe de Travail.
- ✓ Toutes les utilisations de céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, ces dernières n'ayant pas d'indication pour les volailles.
 - L'utilisation occasionnelle des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations en métaphylaxie en production de canards peut être substituée par les pénicillines.
 - L'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations en curatif sur des reproducteurs en filière dinde, qui peut être substituée par des associations bêta-lactamines+polypeptides injectables.
- ✓ L'administration parfois systématique de fluoroquinolones par voie orale sur les poussins de chair dès le premier jour d'âge est concomitante à l'augmentation de l'antibiorésistance des entérobactéries en production de poulets de chair. Cet usage préventif doit être abandonné au profit d'une métaphylaxie raisonnée faisant intervenir en priorité d'autres antibiotiques.
- ✓ L'utilisation systématique en prévention des autres antibiotiques doit être également abandonnée dans l'objectif d'une diminution globale de la pression de sélection.

Cependant, certaines situations rendent ces utilisations préventives indispensables aujourd'hui en l'absence d'alternatives comme indiqué ci-dessous.

• Mesures visant à abandonner la pratique à terme

Certaines pratiques à risque restent aujourd'hui indispensables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer à terme.

- ✓ Pour les productions de volailles, il s'agit principalement de traitements préventifs en milieu infecté. A l'origine de maladies graves et récurrentes certains pathogènes, par leur seule présence dans l'élevage, justifient à certains moments critiques, des traitements précoces avant même l'apparition des premiers symptômes.

On doit citer en premier lieu :

- *Escherichia coli* pathogène pour toutes les espèces ;
- *Mycoplasma* et *Enterococcus* pour les productions de poulets et de poules ;
- *Ornithobacterium* en production de dindes ;
- *Pasteurella* et *Riemerella* en productions de canards.

Cette liste non exhaustive peut évoluer en fonction du pouvoir pathogène des bactéries concernées et des systèmes d'élevage. L'usage actuel de la colistine, des macrolides, des bêta-lactamines 1 (pénicillines) dans les filières volailles ne semble pas avoir d'impact négatif sur la sensibilité des bactéries ciblées. Pour les tétracyclines, la sensibilité des mycoplasmes reste très bonne. Elle peut être localement dégradée pour les pasteurelles, *Ornithobacterium* et *Riemerella*. Elle est très dégradée pour les entérobactéries qui ne sont pas les bactéries ciblées par le traitement. Toutefois, ces traitements ont un impact sur la flore commensale. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de rechercher des solutions alternatives, y compris sanitaires, permettant de supprimer à terme ces pratiques.

- ✓ Bien que strictement métaphylactique, en absence d'étude d'impact, l'usage ponctuel de la colistine en aérosol pour le traitement des colibacilloses respiratoires doit faire l'objet de recherches d'alternatives.

L'impact de ces infections pour les filières est tel que ces pratiques ne peuvent être arrêtées à court terme sans conséquences graves sur l'économie et le bien-être animal. L'objectif de baisse globale de la pression de sélection et les risques de co-sélection doivent cependant inciter la filière à rechercher des alternatives.

- ✓ **Export** : Comme pour d'autres filières exportatrices de reproducteurs, les exigences des pays importateurs peuvent imposer certaines modalités d'utilisation préventive d'antibiotiques qui, sans évolution des réglementations de ces pays, ne peuvent être abandonnées immédiatement. Cas de l'injection de ceftiofur au couvoir.

• Les pratiques à encadrer

Pour les fluoroquinolones, la connaissance précise de leurs utilisations doit permettre de réserver les usages aux besoins les plus pertinents définis par une étude bénéfice/risque pour la santé, le bien-être animal et l'antibiorésistance. Les mesures d'encadrement doivent être proportionnées au niveau du risque. Leur efficacité est en partie évaluée par le suivi de l'évolution de l'antibiorésistance.

L'encadrement de l'usage des quinolones de première génération est également recommandé. En effet, utilisées de façon répétée, elles peuvent conduire à réduire l'efficacité des quinolones de 2^{ème} et 3^{ème} générations. Tout usage répété doit donc être évité. Cela concerne notamment les traitements métaphylactiques à base de quinolones en volailles de chair.

Sont également à encadrer les traitements précoces à base d'aminoglycosides qui ont remplacé les céphalosporines *in ovo* ou sur les poussins de 1 jour.

Pour les filières volailles, chez lesquelles le recours au laboratoire est déjà très répandu, l'encadrement supplémentaire de la pratique peut reposer sur la traçabilité des traitements et leur justification par des examens de laboratoire ou des données épidémiologiques spécifiques au lot.

• Les pratiques sans encadrement supplémentaire

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un

protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

Il est néanmoins nécessaire, dans ce cas, d'insister sur la bonne observance des traitements. Les recherches doivent porter sur la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques prenant en compte le risque de développement de l'antibiorésistance.

Tableau 18 : Pratiques à risque en filière avicole

	Voie parentérale			Voie Orale (hors prémélange)			Voie orale-prémélange médicamenteux			Voie locale			Autres voies		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1							E coli								
Aminoglycosides 2				E coli											
Béta lactamines 1				Enteroc., Pasteur. Riemerella											
Béta lactamines 2															
Béta lactamines 3															
Quinolones				E coli											
Quinolones 2 et 3ème G															
Lincosamides															
Macrolides 1				Mycoplasme			Mycoplasme								
Macrolides 2				Mycoplasme											
Autres Sulfamides															
Polypeptide colistine				E coli									E coli		
Autres Poly peptides															
Phénicolés															
Pleuromutiline															
Rifampicine															
Tétracycline				Mycopl., Pasteur., Riemerella			Mycoplasme								
Triméthoprim sulfamide				E coli											
Furanes															
Spécialités humaines															
Préparation extemporanée															
	Pratique à abandonner sans délai			Pratique à encadrer			Pratique non recensée								
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme			Pratique sans encadrement supplémentaire											
bactérie	Pratique à abandonner sans délai <u>sauf</u> pour les infections liées aux bactéries citées dans des <u>situations précisées dans le texte</u> , pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée														

Ce tableau ne prend pas en compte les pratiques liées à l'export

5.3.2.2 Pratiques à risque en filière porcine

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filière porcine sont synthétisées dans le Tableau 19.

• **Les pratiques à risque à abandonner sans délai**

Les pratiques à abandonner pour la filière porc sont majoritairement les suivantes :

- ✓ Tout usage à titre préventif des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des fluoroquinolones ;
- ✓ La distribution d'aliment médicamenteux pour le porcelet sous la mère (justification majeure : sous dosage) ;
- ✓ Les traitements préventifs à base de pâtes orales pour le porcelet sous la mère (justification majeure : observance non respectée) ;
- ✓ Les traitements métaphylactiques ou préventifs par voie locale avec des spécialités sous forme de bombes aérosols (justification majeure : observance non respectée) ;
- ✓ Le traitement métaphylactique ou préventif par voie locale : traitement intra-utérin des métrites des truies (justification majeure : observance non respectée) ;
- ✓ Les traitements préventifs, curatifs ou métaphylactiques réalisés sur les truies allaitantes et visant à traiter ou prévenir les troubles digestifs des porcelets allaitants via la sécrétion lactée (justification majeure : sous dosage et « observance » non respectée au niveau de la truie) ;
- ✓ Les traitements « préventifs » des diarrhées néonatales faisant appel à des pleuromutilines ou des macrolides 1, par injection chez la truie (la concentration du colostrum et du lait en antibiotiques est alors insuffisante, conduisant à un sous-dosage).
- ✓ L'utilisation systématique en prévention des autres antibiotiques doit être également abandonnée dans l'objectif d'une diminution globale de la pression de sélection. Cependant, certaines situations rendent ces utilisations préventives indispensables aujourd'hui en l'absence d'alternatives comme indiqué ci-dessous.

• **Mesures visant à abandonner la pratique à terme**

Certaines pratiques à risque restent aujourd'hui indispensables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer.

- ✓ L'utilisation de certains antibiotiques en prévention demeure aujourd'hui indispensable, dans l'attente de mettre en œuvre des alternatives pour lutter contre des maladies graves en élevage dues à certaines bactéries, dans des circonstances particulières et limitées à :
 - *Escherichia coli* (souches pathogènes) en post-sevrage : le sevrage du porcelet est un contexte à risque décrit dans le présent rapport, qui nécessite que la filière trouve des solutions alternatives, y compris zootechniques et sanitaires, à l'usage préventif des antibiotiques pour lutter contre la diarrhée colibacillaire. Dans l'attente d'une telle mise en œuvre, l'utilisation en préventif des polypeptides principalement et des aminoglycosides 2, peut s'avérer indispensable aujourd'hui dans certains élevages ;
 - *Mycoplasma hyopneumoniae* : dans le cadre d'assainissement d'élevages de sélection-multiplication, des plans d'éradication de *Mycoplasma hyopneumoniae* sont mis en œuvre dans les élevages de sélection qui souhaitent créer une pyramide assainie vis-vis de cette bactérie. Ces protocoles d'assainissement font appel à toutes formes galéniques nécessaires, associées à un renforcement des mesures de biosécurité, avec un calendrier de réalisation limité dans le temps. Différentes familles d'antibiotiques peuvent être concernées : macrolides 1 et 2 ; tétracyclines ; pleuromutilines ; lincosamides. Interventions par voie orale et injectable ;
 - *Actinobacillus pleuropneumoniae* : il en est de même que pour *Mycoplasma hyopneumoniae* en élevage de sélection-multiplication (utilisation de triméthoprime sulfamide, bêtalactamines 1, macrolides 2, tétracyclines) ;
 - *Brachyspira hyodysenteriae* : dans le cadre d'assainissement d'élevages infectés cliniquement par la dysenterie porcine. Le programme met en œuvre l'utilisation d'antibiotiques (macrolides, pleuromutilines, lincosamides) par la voie alimentaire

associée à un programme hygiénique. Ce type de traitement ne peut être envisagé que s'il y a eu diagnostic formel de dysenterie porcine, par des analyses de laboratoire avec antibiogramme, protocole d'éradication formalisé et suivi régulier de l'élevage au minimum tous les 3 mois pour une durée maximale d'une année.

- ✓ **Export** : Comme pour d'autres filières exportatrices de reproducteurs, les exigences des pays importateurs peuvent imposer certaines modalités d'utilisation préventive d'antibiotiques qui, sans évolution des réglementations de ces pays, ne peuvent être abandonnées immédiatement. C'est le cas notamment pour les aminoglycosides 2 associées à une bêtalactamine 1 contre la leptospirose, pour les macrolides et les tétracyclines contre *Mycoplasma hyopneumoniae*.

• Les pratiques à encadrer

Certaines pratiques sont à encadrer afin de limiter leur usage à une stricte nécessité. Il s'agit principalement de l'usage des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des fluoroquinolones qui doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier par filière et à strictement encadrer.

Il en est de même pour les quinolones de première génération qui, utilisées de façon répétée, peuvent conduire à réduire l'efficacité des quinolones de 2^{ème} et 3^{ème} générations. Tout usage répété doit donc être évité.

En outre, les associations d'antibiotiques doivent être limitées et répondre à des indications bien définies. En effet, certaines associations disposent d'AMM en tant que telles et leur usage ne nécessite pas d'encadrement supplémentaire. En revanche, les associations non prévues par AMM sont à encadrer. C'est notamment le cas des associations de prémélanges médicamenteux (les associations par voie aqueuse et injectable hors AMM quant à elles sont rares compte tenu des incompatibilités fréquentes entre excipients).

Les recommandations des experts pour les pratiques à encadrer sont les suivantes :

- éviter toute utilisation en première intention ;
- justification par tous moyens de la nécessité de cette modalité d'utilisation ;
- éviter toute utilisation systématique ;
- prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces modalités d'utilisation ;
- les prescriptions devraient être limitées à une durée maximale de trois mois.

• Les pratiques sans encadrement supplémentaire

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

L'amélioration des protocoles de soins est nécessaire. Il convient d'insister sur les méthodes de prévention des infections, la bonne observance des traitements, de définir avec précision des seuils pertinents d'intervention en traitement métabolique.

Tableau 19 : Pratiques à risque en filière porcine

	Voie parentérale			voie orale (hors prémélange)			Voie orale - prémélange médicamenteux			Voie locale			Voie orale - porcelet sous la mère			Autres voies		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	metaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1																		
Aminoglycosides 2				<i>E. coli</i>			<i>E. coli</i>											
Béta lactamines 1	<i>Actinobacillus</i>			<i>Actinobacillus</i>			<i>Actinobacillus</i>											
Béta lactamines 2																		
Béta lactamines 3																		
Quinolones																		
Quinolones 2 et 3ème G																		
Lincosamide	<i>Mycoplasma</i>			<i>Mycopl., Brachys.</i>			<i>Mycopl., Brachys.</i>											
Macrolides 1	<i>Mycoplasma, Actinobacillus</i>			<i>Mycopl., Actinob., Brachyspira</i>			<i>Mycopl. Actinob., Brachyspira</i>											
Macrolides 2	<i>Mycoplasma, Actinobacillus</i>						<i>Mycoplasma</i>											
Autres Sulfamides																		
Poly peptide colistine				<i>E. coli</i>			<i>E. coli</i>											
Autres Poly peptides																		
Phénicolés																		
Pleuromutiline	<i>Mycoplasma</i>			<i>Mycopl., Brachys.</i>			<i>Mycopl., Brachys.</i>											
Rifampicine																		
Tétracycline	<i>Mycoplasma, Actinobacillus</i>			<i>Mycoplasma, Actinobacillus</i>			<i>Mycoplasma, Actinobacillus</i>											
Triméthoprime sulfamide	<i>Actinobacillus</i>			<i>Actinobacillus</i>			<i>Actinobacillus</i>											
Furanes																		
Spécialités humaines																		
Préparation extemporanée																		
	Pratique à abandonner sans délai				Pratique à encadrer				Pratique non recensée									
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme				Pratique sans encadrement supplémentaire													
bactérie	Pratique à abandonner sans délai saut pour les infections liées aux bactéries citées dans des situations précisées dans le texte, pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée																	

Ce tableau ne prend pas en compte les pratiques liées à l'export

5.3.2.3 Pratiques à risque en filières ruminants

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filières ruminants sont synthétisées dans le Tableau 20 et le Tableau 21. Compte tenu des différences entre systèmes d'élevages, les élevages en engraissement d'animaux allotés ont été distingués (tableau 21) des autres filières d'élevage de ruminants (tableau 20).

• Les pratiques à risque à abandonner sans délai

- ✓ Les pratiques non justifiées du fait de l'absence d'AMM en France (paromomycine par exemple), ou l'usage abusif de la cascade pour des molécules telles que la rifaximine utilisée dans les diarrhées néonatales ou les lincosamides dans des pédiluves.
- ✓ Les traitements par voie orale des ruminants polygastriques (ruminants sevrés), à l'exception du traitement de la salmonellose décrit ci-dessous comme pratique à encadrer. En effet, les antibiotiques par voie orale chez les polygastriques ont un impact défavorable sur la flore du rumen, pouvant induire de graves météorisations et exerçant une pression de sélection sur le microbiote.
- ✓ Tous les traitements préventifs ayant recours aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations.
- ✓ L'utilisation systématique en prévention des autres antibiotiques doit être également abandonnée dans l'objectif d'une diminution globale de la pression de sélection. Cependant, certaines situations particulières rendent ces utilisations préventives indispensables aujourd'hui en l'absence d'alternatives comme indiqué ci-dessous.
- ✓ Les traitements métaphylactiques par voie injectable avec des céphalosporines de dernières générations, d'autres molécules pouvant être utilisées.
- ✓ Les traitements curatifs par voie orale avec des fluoroquinolones (*bolus* ou liquide) compte tenu du risque d'antibiorésistance induit par l'utilisation de ces molécules, lorsque d'autres traitements antibiotiques sont possibles.

• Les pratiques à risque à abandonner à terme

Certaines pratiques à risque restent aujourd'hui indispensables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer à terme.

- ✓ Les traitements préventifs avec des antibiotiques autres que les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations pour les situations suivantes :
 - Pour les animaux allotés (poudres orales ou injectables), contre les infections à *E.coli* et *Salmonella* pour les diarrhées néonatales, *pasteurellaceae* et mycoplasmes pour les affections respiratoires. Ces usages sont à abandonner à terme, dès que des mesures de vaccination, sanitaires et d'ambiance permettront de contrôler le risque infectieux et de se passer de l'antibio-prévention.
 - Le traitement au tarissement à visée préventive par voie intra-mammaire. Le « traitement » au tarissement a 2 objectifs : traiter les infectées et prévenir les nouvelles infections au moment de l'arrêt de la traite et pendant la période sèche. La prévention doit être assurée par des obturateurs lorsque le statut épidémiologique de l'élevage et le statut infectieux individuel de la vache le permet.
- ✓ Les traitements métaphylactiques :
 - Par voie orale chez les ruminants monogastriques, par le biais de prémélanges médicamenteux, dans la mesure où ces traitements exposent davantage la flore commensale que les autres voies ;
 - Par voie orale avec des quinolones et fluoroquinolones, quel que soit le type ou le stade de production, compte tenu des risques de résistance liés à l'utilisation de ces molécules, notamment par la voie orale qui expose davantage la flore commensale ;
 - Par voie injectable avec des fluoroquinolones, en dernier recours, lorsque d'autres molécules (comme les macrolides) ne peuvent pas être utilisées.

Dans l'attente de l'abandon de ces pratiques un encadrement renforcé doit être prévu.

En outre, les experts tiennent à signaler une pratique non répertoriée dans le recensement, du fait que son usage ne relève pas d'une prescription, mais d'une pratique en élevage : le lait de vaches traitées pour cause de mammites est le plus souvent distribué aux veaux, durant le délai d'attente. Le Groupe de Travail souligne qu'il s'agit d'une pratique à risque dont l'abandon doit être envisagé dans les meilleurs délais. Pour autant, aucune solution d'élimination de ce lait n'est aujourd'hui disponible pour les éleveurs.

• Les pratiques à encadrer

- ✓ Les traitements en métaphylaxie, hors cas où ces pratiques sont classées à risque. La prescription en métaphylaxie devrait être consécutive à une visite du vétérinaire dans l'élevage, qui statuera sur son opportunité et analysera les facteurs de risques favorisant la propagation de la maladie dans le lot. La prescription hors examen clinique pour la même affection doit être limitée dans le temps (3 mois).
- ✓ Le traitement antibiotique des mammites bovines représente le premier poste d'utilisation d'antibiotiques en élevage laitier. Il doit faire l'objet d'une approche globale, spécifique de chaque élevage, périodiquement réévalué en conformité avec un référentiel professionnel. Ce travail doit être consigné dans le protocole de soins de l'élevage.
 - Le diagnostic troupeau est d'abord épidémiologique, et réalisé à partir des informations sur les concentrations cellulaires individuelles et les mammites cliniques ainsi que l'évaluation des facteurs de risque.
 - La prescription d'un traitement au tarissement se fait notamment après évaluation des résultats de la précédente période sèche.
 - Des analyses bactériologiques sur les mammites cliniques sont à recommander.
- ✓ Les traitements curatifs avec des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ou des fluoroquinolones. Ces antibiotiques doivent être réservés à des situations particulières, à bien identifier par filières et à strictement encadrer. Notamment :
 - Ceux-ci ne peuvent pas être prescrits dans le cadre d'un protocole de soins.
 - Leur prescription est consécutive à une visite dans l'élevage et à un examen clinique.
 - Le recours à des examens complémentaires de la clinique est recommandé lorsqu'il est possible.
- ✓ Le traitement de la salmonellose chez les ruminants polygastriques, compte tenu du risque potentiel de santé publique, qui peut comprendre un antibiotique de spectre étroit (colistine) administré par voie orale. Ce traitement ne peut être prescrit qu'après visite et examen clinique du ou des animaux, et après isolement de la souche.

Par ailleurs, les experts émettent les recommandations générales suivantes pour les pratiques à encadrer :

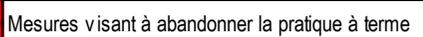
- ✓ L'obligation de prescrire selon un schéma thérapeutique de la plus courte durée possible et validé par l'AMM ; lorsqu'il n'y a pas d'AMM (espèce mineure) se référer à un schéma validé (référentiel).
- ✓ Les alternatives aux antibiotiques doivent être recherchées, notamment en privilégiant la vaccination lorsque c'est possible.

• Les pratiques sans encadrement supplémentaire

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

Il est néanmoins nécessaire, dans ce cas, d'insister sur la bonne observance des traitements. Les recherches doivent porter sur la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques prenant en compte le risque de développement de l'antibiorésistance.

Tableau 20 : Pratiques à risque en filière ruminants (autres qu'allotés)

	Voie parentérale			Voie orale (hors prémélange)			Voie orale -prémélange médicamenteux			Voie locale			Autre voie (pétiluve)		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif*	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1															
Aminoglycosides 2															
Bétalactamines 1															
Bétalactamines 2															
Bétalactamines 3															
Quinolones															
Quinolones 2 et 3ème G															
Lincosamide															
Macrolides 1															
Macrolides 2															
Autres Sulfamides															
Polypeptide colistine						Salm.									
Autres Polypeptides															
Phénicolés															
Pleuromutiline															
Rifampicine															
Tétracyclines															
Triméthoprime sulfamides															
Furanes															
Spécialités humaines															
Préparation extemporanée															
  	Pratique à abandonner sans délai			Pratique à encadrer			Pratique non recensée								
  	Mesures visant à abandonner la pratique à terme			Pratique sans encadrement supplémentaire											

* pas de traitement antibiotique des ruminants polygastriques par voie orale hors salmonellose dans des conditions précises

Salm : administration de colistine par voie orale contre la salmonellose chez le ruminant polygastrique

Tableau 21 : Pratiques à risque en filière ruminants « engraissement alloté »

	Voie parentérale			Voie orale (hors prémélange)			Voie orale-prémélange médicamenteux			Voie locale			Autres voies		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif*	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Aminoglycosides 2															
Bétalactamines 1	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>			<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>											
Bétalactamines 2															
Bétalactamines 3															
Quinolones	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Quinolones 2 et 3ème G															
Lincosamide															
Macrolides 1	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Macrolides 2	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Autres Sulfamides															
Polypeptide colistine				<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>		<i>Salm.</i>									
Autres Polypeptides															
Phénicolés	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Pleuromutiline															
Rifampicine															
Tétracyclines	<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>														
Triméthoprim sulfamides				<i>E. coli, Past., Mycopl.</i>											
Furanes															
Spécialités humaines															
Préparation extemporanée															

	Pratique à abandonner sans délai		Pratique à encadrer		Pratique non recensée
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme		Pratique sans encadrement supplémentaire		
bactérie	Pratique à abandonner sans délai sau pour les infections liées aux bactéries citées dans des situations précisées dans le texte , pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée				

*pas de traitement antibiotique des ruminants polygastriques par voie orale hors salmonellose dans des conditions précises.
Salm : administration de colistine par voie orale contre la salmonellose chez le ruminant polygastrique

5.3.2.4 Pratiques à risque en filière cunicole

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filière cunicole sont synthétisées dans le Tableau 22.

• **Les pratiques à risque à abandonner sans délai**

- ✓ Les pratiques à abandonner pour la filière cunicole sont majoritairement les utilisations d'antibiotiques en prévention.
Toutefois, pour certaines infections (ci-dessous), elles restent aujourd'hui irremplaçables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer rapidement.
- ✓ L'utilisation de la dihydrostreptomycine (aminoglycoside 1) en métaphylaxie pour le traitement de la parésie caecale est une pratique à abandonner car le chlorure de magnésium est une alternative avérée.

• **Mesures visant à abandonner la pratique à terme**

Certaines pratiques à risque restent aujourd'hui indispensables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer à terme.

- ✓ Les maladies graves qui mettent en péril la survie de l'élevage et ne permettent pas d'abandonner brutalement l'antibio-prévention sont les suivantes :
 - *Escherichia coli* : sérotypes hautement pathogènes ;
 - *Staphylococcus aureus* de haute virulence ;
 - *Salmonella* ;
 - *Pasteurella et Bordetella*¹⁴.

On citera en particulier, dans certains cas exceptionnellement graves d'élevages atteints de Salmonellose ou de Colibacillose majeure identifiée, l'usage d'antibiotiques associant l'utilisation préventive¹⁵ de fluoroquinolones en injectable et l'adjonction d'antibiotique dans la poudre au nid (« autre voie »). Compte tenu de la gravité des conséquences de ces maladies, tous les moyens sont mis en œuvre pour juguler la contagion.

Ce type de traitement ne peut être envisagé que s'il y a eu diagnostic formel des sérotypes en cause, par des analyses de laboratoire avec antibiogramme. L'antibiotique choisi dépend alors du résultat de l'antibiogramme.

Cette pratique, reconnue par les professionnels, n'a pas fait l'objet d'évaluation scientifique aujourd'hui. Mais à ce stade, il ne peut qu'être constaté le fort contraste entre l'attachement des acteurs de la filière pour cette pratique et les interrogations scientifiques qu'elle suscite.

- ✓ Bien que strictement métaphylactique ou curatif, en absence d'étude d'impact, l'usage des antibiotiques en poudre au nid doit faire l'objet de recherches d'alternatives.
- ✓ La prévention des complications respiratoires dans un élevage atteint d'une maladie immunosuppressive telle que la myxomatose requiert une antibiothérapie préventive à visée respiratoire. Cette modalité fait partie du plan d'action à mettre en œuvre au même titre que la vaccination (qui est pratiquée quasi-exclusivement chez les reproducteurs et n'est pas efficace à 100%), le renforcement des mesures d'hygiène et le soutien nutritionnel. L'administration par voie orale (eau de boisson et aliment médicamenteux) est privilégiée, la voie parentérale représentant un élément de contagion aggravant. L'oxytétracycline est l'antibiotique le plus souvent utilisé dans ce cadre. Ce plan de lutte est mis en œuvre lors du déclenchement de la myxomatose dans un élevage et il est appliqué en général sur 3 à 6 bandes successives.
- ✓ **Export** : Comme pour d'autres filières exportatrices de reproducteurs, les exigences des pays importateurs peuvent imposer certaines modalités d'utilisation préventive

¹⁴ *Bordetella* est un co-facteur de *Pasteurella*. La suppression de *Pasteurella* permet de s'affranchir du risque *Bordetella*. Néanmoins, la présence concomitante des 2 types de bactéries induit un choix d'antibiotique différent et plus difficile car ces 2 bactéries n'ont pas le même profil d'antibiorésistance

¹⁵ Utilisation en cas de maladies déclarée sur les bandes précédentes

d'antibiotiques qui, sans évolution des réglementations de ces pays, ne peuvent être abandonnées immédiatement. L'usage préventif individuel d'antibiotique longue action est notamment nécessaire pour empêcher le développement des affections respiratoires (Pasteurellose et Staphylococcie).

• Les pratiques à encadrer

Les céphalosporines de dernières générations et les fluoroquinolones doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier et à strictement encadrer.

Les recommandations des experts pour les pratiques à encadrer sont les suivantes :

- ✓ éviter toute utilisation en première intention ;
- ✓ justification par tous moyens de la nécessité de cette modalité d'utilisation ;
- ✓ éviter toute utilisation systématique ;
- ✓ prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces modalités d'utilisation ;
- ✓ les prescriptions devraient être limitées à une durée maximale de trois mois.

• Les pratiques sans encadrement supplémentaire

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

Il est néanmoins nécessaire, dans ce cas, d'insister sur la bonne observance des traitements. Les recherches doivent porter sur la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques prenant en compte le risque de développement de l'antibiorésistance.

Tableau 22 : Pratiques à risques en filière cunicole

	Voie parentérale			Voie orale (hors prémélange)			Voie orale-prémélange médicamenteux			Voie locale			Autres voies		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention *	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1	<i>E. coli, Salm</i>			<i>E. coli, Salm</i>									<i>E. coli, Salm</i>		
Aminoglycosides 2	<i>E. coli, Salm, Past., Bordetel.</i>			<i>E. coli, Salm.</i>			<i>E. coli, Salm.</i>						<i>E. coli, Salm</i>		
Bétalactamines 1															
Bétalactamines 2															
Bétalactamines 3															
Quinolones				<i>E. coli, Salm.</i>											
Quinolones 2 et 3ème G	<i>E. coli, Staphylo., Salm., Bordetel*.</i>			<i>E. coli, Salm.</i>											
Lincosamides															
Macrolides 1	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>								
Macrolides 2	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>								
Autres Sulfamides	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>											
Polypeptide colistine	<i>E. coli, Salm</i>			<i>E. coli, Salm</i>			<i>E. coli, Salm</i>						<i>E. coli, Salm</i>		
Autres Polypeptides (bacitracine)				<i>Clostridium</i>											
Phénicolés															
Pleuromutiline	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>								
Rifampicine															
Tétracyclines	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>								
Triméthoprim sulfamides	<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>			<i>Staphylo., Past., Bordetel.</i>								
Furanes															
Préparation extemporanée															
Spécialités humaines															
	Pratique à abandonner sans délai			Pratique à encadrer			Pratique non recensée								
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme			Pratique sans encadrement supplémentaire											
bactérie	Pratique à abandonner sans délai sauf pour les infections liées aux bactéries citées dans des situations précisées dans le texte, pour lesquelles la pratique est à abandonner à terme et la recherche d'alternatives à ce traitement préventif rapidement engagée														

*Utilisation en cas de maladie déclarée sur les bandes précédentes

5.3.2.5 Pratiques à risque chez les chiens et les chats

Les experts soulignent la difficulté inhérente au traitement individuel des chiens et des chats, en matière de respect des posologies et d'observance des traitements (défaut d'observance par arrêt prématuré du traitement, difficulté d'observance conduisant le praticien à privilégier la forme galénique plutôt que la molécule, automédication après délivrance par un pharmacien sur présentation d'ordonnance ancienne, voire en l'absence d'ordonnance).

Ils recommandent de sensibiliser les propriétaires d'animaux de compagnie à ces enjeux au regard de la problématique de l'antibiorésistance.

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque chez les chiens et les chats sont synthétisées dans le Tableau 23.

• Les pratiques à risque à abandonner sans délai

- ✓ L'usage des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ainsi que des fluoroquinolones n'ayant pas d'AMM vétérinaire doivent être proscrites.
- ✓ L'usage préventif de tout antibiotique en chirurgie de convenance est à abandonner immédiatement, que ce soit par voie parentérale ou par voie orale post chirurgicale.
- ✓ L'utilisation des fluoroquinolones ou des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations hors cadre curatif (c'est à dire sur présomption clinique d'infection et sans vérification de la nature bactérienne de celle-ci) doit être classée comme une pratique à risque à proscrire.
- ✓ L'utilisation des antibiotiques par voie générale sur des affections bactériennes dont le traitement peut être local (yeux) ou strictement chirurgical (abcès circonscrit) doit être proscrite.
- ✓ Bien que le recours à l'antibiothérapie intermittente ou "pulsée" ait été utilisé il y a quelques années (pour des raisons économiques), cette pratique dans le contexte actuel d'émergence de bactéries multirésistantes est à proscrire totalement.
- ✓ L'utilisation de spécialités humaines (lorsque la famille n'existe pas en médecine vétérinaire) est à proscrire sauf cas justifié par des examens cliniques et bactériologiques et en situation curative.

• Mesures visant à abandonner la pratique à terme

- ✓ L'utilisation par voie orale et/ou parentérale des fluoroquinolones ou des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations en cours de chirurgie hors convenance est une pratique à risque et à abandonner à terme. Dans certains cas, son utilisation reste possible sur justification épidémiologique, clinique, bactériologique.

• Les pratiques à encadrer

Toute voie d'administration des antibiotiques autres que les voies parentérales et orales doit faire l'objet d'une réflexion quant au choix de la molécule.

Les recommandations des experts sont les suivantes :

- ✓ Eviter toute utilisation d'antibiotiques à large spectre en première intention.
- ✓ Justification par tous moyens de la nécessité de cette modalité d'utilisation (ex : nébulisation).
- ✓ Eviter toute utilisation systématique.
- ✓ Prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces modalités d'utilisation.
- ✓ Pour des cas particuliers nécessitant des traitements longs (ostéomyélite ou infections sur prothèse par exemple), les prescriptions devraient être limitées à une durée maximale de trois mois.
- ✓ L'usage de molécules hors AMM doit être accompagné d'un antibiogramme.

L'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ou des fluoroquinolones en traitement curatif de première intention (probabiliste) doit être encadrée et rester exceptionnel. Il est recommandé que ces molécules ne soient prescrites qu'après réalisation systématique d'un prélèvement bactériologique et d'un antibiogramme (à encadrer dans un guide de bonnes pratiques).

• Les pratiques sans encadrement supplémentaire

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

Il est néanmoins nécessaire, dans ce cas, d'insister sur la bonne observance des traitements. Les recherches doivent porter sur la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques prenant en compte le risque de développement de l'antibiorésistance.

Tableau 23: Pratiques à risques chez les chiens et les chats

	Voie parenérale				Voie orale				Voie locale			Autres voies (nébulisation, ...)		
	Prévention chirurgie convenance	Prévention chirurgie hors convenance	Métaphylaxie (élevage)	Curatif	Prévention chirurgie convenance	Prévention chirurgie hors convenance	Métaphylaxie (élevage)	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1														
Aminoglycosides 2														
Bétalactamines 1														
Bétalactamines 2														
Bétalactamines 3														
Quinolones														
Quinolones 2 et 3ème G														
Lincosamides														
Macrolides 1														
Macrolides 2														
Autres sulfamides														
colistine / polymyxine														
Autres polypeptides														
Phénicolés														
Pleuromutiline														
Rifampicine														
Tetracycline														
Triméthoprime sulfamide														
Furanes														
spécialités humaines														
Acide fusidique														
Mupirocine														
Préparation ex tempore														
 Pratique à abandonner sans délai	 Pratique à encadrer	 Pratique non recensée												
 Mesures visant à abandonner la pratique à terme	 Pratique sans encadrement supplémentaire													

5.3.2.6 Pratiques à risque en filière aquacole

Dans cette filière, compte tenu des volumes importants d'eau et de rejets contenant des résidus d'antibiotiques et des bactéries, issus des bassins d'élevage traités, le principal risque vis-à-vis de l'antibiorésistance est d'ordre environnemental. Même si l'évaluation de ce risque environnemental n'est pas inclus dans la saisine, les experts soulignent l'importance de prendre en compte les voies d'amélioration de la gestion des effluents aquacoles dans les études à venir, visant à mieux caractériser ce risque d'antibiorésistance *via* l'environnement et à le maîtriser.

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filière aquacole sont synthétisées dans le Tableau 24.

• **Les pratiques à risque à abandonner sans délai**

L'usage préventif d'antibiotiques chez les poissons, quoique très marginal puisque limité à des antibioprophyaxies lors de vaccinations par voie parentérale, doit être abandonné. Pour éviter les infections opportunistes au point d'injection, des méthodes alternatives, comme des balnéations dans des solutions désinfectantes devraient être privilégiées.

• **Les pratiques à encadrer**

La majeure partie des antibiotiques est utilisée, chez les poissons d'élevage, dans le cadre de traitements métaglytiques. Cette pratique, basée sur la distribution d'aliments médicamenteux dans l'eau, à des lots entiers de poissons dont seuls certains présentent des signes cliniques, est clairement « à risque » en termes de sélection et de dissémination de résistances. Son abandon n'est pas envisageable actuellement du fait de l'absence d'alternatives réalistes et leur encadrement est recommandé. Il serait notamment souhaitable de préciser les critères de décision pour la mise en œuvre des traitements.

L'utilisation d'antibiotique par balnéation à titre curatif devrait faire l'objet d'une maîtrise de la gestion des effluents.

Les fluoroquinolones doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier et à strictement encadrer.

Concernant la conchyliculture, en l'absence de recherche récente dans le domaine, l'utilisation des antibiotiques dans ce type de production animale pose question en termes de bonnes pratiques : schémas thérapeutiques adaptés, respect du consommateur et de l'environnement.

• **Les pratiques sans encadrement supplémentaire**

L'usage curatif d'antibiotiques, également rare car limité aux poissons de grande taille et à haute valeur économique ne nécessite pas d'encadrement supplémentaire.

Tableau 24 : Pratiques à risque en filière aquacole

	VOIE PARENTERALE			VOIE ORALE (PREMELANGE MEDICAMENTEUX)			VOIE LOCALE			AUTRES VOIES (BALNEATION, ...)		
	Prévention (1)	Métaphylaxie	Curatif	Prévention (1)	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
AMINOGLYCOSIDES 1												
AMINOGLYCOSIDES 2												
BETALACTAMINES 1												
BETALACTAMINES 2												
BETALACTAMINES 3												
QUINOLONES												
QUINOLONES 2 ET 3EME G		(2)			(2)							
LINCOSAMIDES												
MACROLIDES 1												
MACROLIDES 2												
AUTRES SULFAMIDES												
POLYPEPTIDE COLISTINE												
AUTRES POLYPEPTIDES												
PHENICOLES												
PLEUROMUTILINE												
RIFAMPICINE												
TETRACYCLINES												
TRIMETHOPRIME SULFAMIDE												
FURANES												
SPECIALITES HUMAINES												

(1) Utilisation préventive d'antibiotiques limitée à certaines vaccinations par voie parentérale

(2) Usage rare, uniquement chez les jeunes stades (voie orale) ou adultes à forte valeur ajoutée (voie parentérale chez turbots, esturgeons)

	Pratique à abandonner sans délai		Pratique à encadrer
	Pratique non recensée		Pratique sans encadrement supplémentaire

5.3.2.7 Pratiques à risque en filière équine

Les conclusions du groupe de Travail pour les pratiques à risque en filière équine sont synthétisées dans le Tableau 25.

• **Les pratiques à risque à abandonner sans délai**

- ✓ L'usage de la rifampicine est non justifié scientifiquement en dehors du traitement contre la rhodococcose ;
- ✓ L'usage en préventif de tout antibiotique et en particulier des fluoroquinolones, des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et de la rifampicine doit être abandonné sans délai ;
- ✓ Compte tenu de la justification scientifique non suffisante des inhalations d'antibiotiques, aggravée par la tendance à l'auto-médication sans avis vétérinaire, ces pratiques doivent être abandonnées.

• **Mesures visant à abandonner la pratique à terme**

Certaines pratiques à risque restent aujourd'hui indispensables et les experts recommandent d'engager sans tarder la mise au point de mesures visant à les supprimer à terme.

- ✓ La problématique du dopage chez les chevaux conduit à ne pas pouvoir renoncer à certaines pratiques d'utilisation d'antibiotiques, pourtant considérées comme à risque. Ainsi l'utilisation en métaphylaxie des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (justifiée par l'AMM et/ou des publications scientifiques) n'est actuellement pas toujours évitable (pas d'AMM pénicillines G sous forme « cristallines » ; pénicillines procaïne vétérinaires posant un problème de dopage).
- ✓ L'usage des antibiotiques par voie locale cutanée n'est en général pas justifié. Cependant lors de dermatite exfoliative sévère provoquée par *Dermatophilus congolensis*, ou lors de troubles de l'épithélialisation, l'administration *in situ* d'antibiotique peut-être justifiée.

• **Les pratiques à encadrer**

Certaines pratiques sont à encadrer afin de limiter leur usage à leur stricte nécessité. Il s'agit principalement d'encadrer strictement l'usage des céphalosporines de dernières générations et les fluoroquinolones qui doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier par filières.

Les recommandations des experts pour les pratiques à encadrer sont les suivantes :

- ✓ éviter toute utilisation en première intention ;
- ✓ justification par tous moyens de la nécessité de cette modalité d'utilisation ;
- ✓ éviter toute utilisation systématique ;
- ✓ prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces modalités d'utilisation ;
- ✓ les prescriptions devraient être limitées à une durée maximale de trois mois.

La rifampicine ne doit être utilisée qu'en association avec au moins un antibiotique d'une autre famille (*cf* bonnes pratiques) afin de limiter les risques d'émergence de résistance.

• **Les pratiques sans encadrement supplémentaire**

Ce sont toutes les pratiques non citées ci-dessus et déjà soumises aux règles de la prescription et de la délivrance des médicaments par les vétérinaires sur examen clinique ou dans le cadre d'un protocole de soins. Elles restent soumises à l'objectif général de baisse de l'exposition des microbiotes animaux, humains et environnementaux aux antibiotiques.

Il est néanmoins nécessaire, dans ce cas, d'insister sur la bonne observance des traitements. Les recherches doivent porter sur la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques prenant en compte le risque de développement de l'antibiorésistance.

Tableau 25 : Pratiques à risque en filière équine

	Voie parentérale			Voie orale			Voie locale génitale			Voie locale cutanée			Autres voies (nébulisation,...)		
	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif	Prévention	Métaphylaxie	Curatif
Aminoglycosides 1												*			
Amionoglycosides 2															
Bétalactamines 1												*			
Bétalactamines 2															
Bétalactamines 3															
Quinolones															
Quinolones 2 et 3ème G															
Lincosamides															
Macrolides 1															
Macrolides 2															
Autres sulfamides															
Polypeptide colistine															
Autres polypeptides															
Phénicolés															
Pleuromutiline															
Rifampicine															
Tétracyclines															
Triméthoprime sulfamide												*			
Furanes															
Spécialités humaines					pour association avec rifampicine										
Préparation extemporanée															

	Pratique à abandonner sans délai		Pratique à encadrer		Pratique non recensée
	Mesures visant à abandonner la pratique à terme		Pratique sans encadrement supplémentaire		

* Usage possible pour le traitement de la dermatophilose dans certains cas réfractaires

Conclusions du chapitre 5

- Au cours de cette évaluation, le risque pour la santé humaine et/ou animale a été pris en compte dans ses différents aspects, y compris l'existence d'antibiotiques communs à l'homme et aux animaux. Ceci a notamment conduit le Groupe de Travail à recommander de réserver l'usage des céphalosporines de dernières générations et des fluoroquinolones à des situations particulières, à bien identifier par filières et à strictement encadrer.
- Il ressort de ce recensement des pratiques à risque, une recommandation commune d'abandonner les pratiques d'utilisation des antibiotiques en préventif, immédiatement ou à terme. Le traitement des animaux domestiques, chiens et chats, ne fait pas exception, hormis pour les usages spécifiques en chirurgie hors convenance. Pour les autres espèces, les experts signalent certaines situations pour lesquelles l'abandon de l'utilisation préventive d'antibiotique n'est pas immédiatement possible, bien qu'il s'agisse de pratiques à risque. Leur suppression nécessitera un délai, permettant aux professionnels de mettre au point et de s'approprier des mesures alternatives, mais les experts soulignent l'importance de rechercher sans tarder ces solutions de remplacement.

Chaque filière a ses spécificités au regard des pratiques à risque. Aussi, le Groupe de Travail recommande-t-il que ces situations particulières soient listées en concertation avec les professionnels. Un premier inventaire a été effectué par le Groupe de Travail pour les différentes espèces. Ces listes doivent être régulièrement révisées en fonction des solutions alternatives disponibles et validées, et du contexte sanitaire. Dans ce cadre, des plans d'action et des calendriers d'application de mesures et des moyens alternatifs pourraient être établis.

- Concernant la filière volailles, le Groupe de Travail souligne que les évolutions nécessaires pour réduire les pratiques à risque doivent être adoptées en tenant compte du marché mondialisé, tant au niveau de la sélection que de la circulation des produits terminaux. La filière présente des atouts, notamment par un encadrement des pratiques d'ores et déjà existant (nombreuses autopsies et antibiogrammes) et une bonne réactivité pour adapter les pratiques en fonction des données de surveillance. La recherche de solutions alternatives est engagée. L'effort doit porter sur les principales bactéries à l'origine de l'usage principal des antibiotiques : *E coli*, *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Riemerella*, *Enterococcus*, *Clostridium*, afin d'abandonner le plus rapidement possible des pratiques préventives qui restent aujourd'hui nécessaires dans certains cas. Les alternatives sont non seulement d'ordre général, mais aussi spécifiques à chaque agent pathogène, comme l'éradication (*Mycoplasma*), ou le développement des vaccins ou autovaccins (*Ornithobacterium*, *Riemerella*), ou encore la génétique animale, la phytothérapie, ou l'usage de flores de compétition.
- Concernant la filière porcine, les experts soulignent que des efforts sont constatés pour améliorer les conditions d'élevage, permettant de réduire la pression infectieuse et par voie de conséquence, le recours aux antibiotiques : assainissement des élevages de sélection et multiplication, rénovation des bâtiments, respect de la conduite en bandes, avec utilisation des salles en tout plein-tout vide, application des mesures de biosécurité, ... Ces efforts doivent être encouragés et étendus à la majorité des élevages.

La recherche d'alternatives à l'antibiothérapie est aussi activement engagée et doit poursuivre son développement : amélioration quantitative et qualitative des rations alimentaires pour mieux maîtriser la pathologie digestive, régulation de la flore à l'aide d'acides organiques, enzymes, pro et prébiotiques, recours à la vaccination.

- Concernant la filière cunicole, qui a engagé depuis plusieurs années une politique interprofessionnelle de réduction de l'usage des antibiotiques, l'enjeu est aujourd'hui de poursuivre cette politique de réduction de façon progressive,

permettant à la filière d'adapter ses pratiques aux nouvelles recommandations. Le Groupe de Travail recommande de poursuivre la limitation de la médication dans l'aliment, qui ne favorise pas le traitement de fractions de lots. Enfin, les experts soulignent la nécessaire amélioration des paramètres zootechniques : nutrition et conditions d'élevage, pour encore et toujours limiter les risques d'infections.

- Concernant les ruminants, les experts recommandent aux filières de rechercher et mettre en œuvre des alternatives permettant d'éviter les effets négatifs d'étapes de production critiques comme l'allotement d'animaux de différentes origines. Le Groupe de Travail souligne que le traitement individuel, pour une bonne partie des élevages de ruminants, est une pratique atteignable dans de nombreuses situations. Ce type de traitement doit donc être préféré, limitant ainsi les risques d'antibiorésistance. Le traitement des mammites est un enjeu important, en tant qu'indication majoritaire de l'utilisation d'antibiotiques en filière laitière. Il doit faire l'objet d'une approche globale, spécifique de chaque élevage, périodiquement réévalué en conformité avec un référentiel professionnel. Ce travail doit être consigné dans le protocole de soins de l'élevage.
- Concernant les chiens et les chats, le Groupe de Travail recommande l'abandon de l'usage préventif des antibiotiques en chirurgie de convenance, quelle que soit la voie d'administration. Les experts soulignent l'importance de sensibiliser les propriétaires de ces animaux de compagnie au risque, vis-à-vis de l'antibiorésistance, lié à l'automédication et aux approvisionnements illicites. L'usage des spécialités humaines doit être restreint à des situations exceptionnelles et les modalités de ces utilisations doivent être strictement encadrées.
- Concernant la filière aquacole, le Groupe de Travail recommande de rechercher des alternatives à la métaphylaxie, notamment au travers d'innovations zootechniques. Les experts ont souligné en outre la particularité de cette filière au regard du risque de diffusion de l'antibiorésistance dans l'environnement, du fait du milieu de vie des animaux. Même si l'évaluation de ce risque environnemental n'est pas inclus dans la saisine, le Groupe de Travail signale l'importante problématique de la gestion des effluents et recommande de développer les connaissances et les moyens afin d'améliorer cette gestion en vue de limiter la dissémination des bactéries résistantes et/ou des gènes de résistance.
- Concernant la filière équine, le Groupe de Travail souligne que l'utilisation de la rifampicine doit être exclusivement réservée au traitement de la rhodococcose confirmée et uniquement en association. Par ailleurs, les experts recommandent l'arrêt de l'utilisation locale cutanée de tout antibiotique. Ils recommandent en outre de développer des études justifiant l'utilisation d'antibiotiques par nébulisation. Enfin ils soulignent, là aussi, l'importance de sensibiliser les propriétaires de ces animaux au risque, vis-à-vis de l'antibiorésistance, lié à l'automédication.
- De manière générale, toutes filières confondues, le recours au traitement de lots d'animaux par métaphylaxie nécessite une identification la plus précoce possible des animaux malades ainsi qu'un encadrement vétérinaire renforcé.
- Il est également souhaitable de définir des principes communs pour les pratiques « à encadrer », à décliner par filière :
 - ✓ pas d'utilisation systématique ;
 - ✓ éviter toute utilisation en première intention¹⁶ ;
 - ✓ justification documentée du recours à ces pratiques d'utilisation ;
 - ✓ prescription de mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces pratiques d'utilisation (mesures correctives et alternatives) ;
 - ✓ prescription limitée dans le temps.
- Enfin, les experts recommandent de porter autant d'efforts sur la réduction des facteurs de risque d'apparition de maladies et des contraintes techniques,

¹⁶ Choix de traitement reposant sur des données épidémiologiques et cliniques

économiques et réglementaires, que sur la suppression des pratiques de prescription à risque d'apparition d'antibiorésistances.

Ils soulignent en premier lieu :

- ✓ L'importance cruciale des mesures de biosécurité, dont le respect fait appel à l'organisation de l'élevage, mais aussi à la qualité des bâtiments dont la rénovation doit être encouragée.
- ✓ L'intérêt d'agir à l'échelle des filières sur l'organisation d'étapes de production critiques, qui nécessitent actuellement le recours très fréquent aux antibiotiques en prévention ou en métaphylaxie (regroupement d'animaux d'origines différentes, conduite du sevrage en élevage industriel...).
- ✓ L'intérêt, pour certaines filières comme la filière porcine, de créer des troupeaux de sélection « noyaux » parfaitement sains, nés par césarienne, pour garantir le statut des têtes de pyramide des schémas génétiques : animaux qualifiés de Specific Pathogen Free (SPF). A défaut de pouvoir disposer de sujets SPF, exiger des organisations génétiques plus de transparence sur la nature des garanties apportées aux acheteurs d'animaux reproducteurs.
- ✓ Dans la mesure où la taille de l'élevage et la densité animale peuvent influencer la dynamique d'évolution des infections, il est nécessaire de prendre en compte ces facteurs dans la détermination des moyens humains et techniques à consacrer aux élevages pour maîtriser leur situation sanitaire.
- ✓ La nécessité de développer des outils de diagnostic rapide facilitant les diagnostics différentiels.
- ✓ Le frein réglementaire européen à la révision des posologies d'AMM anciennes qu'il est nécessaire de lever, en cohérence avec la position de l'Union Européenne sur la diminution des risques d'antibiorésistance.

6 Synthèse, conclusions et recommandations du groupe de travail

L'Anses s'est autosaisie fin 2011 sur l'évaluation des modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, vis-à-vis du risque de développement d'antibiorésistances.

Le Groupe de Travail en charge de l'autosaisine a procédé à cette évaluation en 3 étapes successives :

- Une première étape de recensement, portant d'une part sur les outils de surveillance et de suivi de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance et d'autre part sur les modalités elles-mêmes d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, dans les différentes filières (porc, volailles, lapin, ruminants, poissons, chevaux, chiens et chats) ;
- Une deuxième étape d'évaluation des modalités d'utilisation des antibiotiques, vis-à-vis du risque de développement d'antibiorésistances, visant à faire ressortir les « pratiques à risque » ;
- Une troisième étape de recommandations vis-à-vis de ces « pratiques à risque », que le Groupe de Travail a classées, selon qu'elles sont à abandonner immédiatement, ou à terme, ou bien à encadrer.

Ce travail d'évaluation intervient dans un contexte de forte mobilisation autour du risque d'antibiorésistance, notamment porté pour la santé animale par le Plan national Ecoantibio 2017, qui vise un double objectif :

- ✓ d'une part, diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne ;
- ✓ d'autre part, préserver durablement l'arsenal thérapeutique pour la médecine vétérinaire, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques est réduite.

En effet, la sélection et le développement de résistances bactériennes suite à l'usage d'antibiotiques en santé animale, touchent deux populations bactériennes dans lesquelles les souches résistantes présentent des enjeux différents et complémentaires, au regard des conséquences pour la santé animale et la santé humaine :

- d'une part, les bactéries pathogènes pour les animaux qui, du fait de leur résistance à certains antibiotiques, réduisent les possibilités de traitement en cas d'infection dans un élevage ;
- d'autre part, les bactéries de la flore commensale des animaux traités qui, se trouvant de fait exposées aux traitements antibiotiques utilisés et subissant leur pression de sélection, développent également des résistances. Ces bactéries résistantes, ou des déterminants génétiques de cette résistance sont ensuite susceptibles d'être disséminés dans l'environnement plus ou moins proche des animaux, voire transmis à l'homme par contact direct ou indirect, ou *via* certaines denrées d'origine animale.

Le Groupe de Travail a pris en compte ces deux types de dangers dans son expertise, tant dans le recensement que dans l'évaluation des modalités d'utilisation des antibiotiques, en identifiant les facteurs susceptibles d'influer sur l'une ou l'autre de ces deux populations bactériennes.

L'autosaisine précisait néanmoins ne pas prendre en compte l'environnement en tant que réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance.

- **Mécanismes en œuvre dans l'émergence et la dissémination des résistances aux antibiotiques**

Le Groupe de Travail a tenu à rappeler que toute utilisation d'antibiotique peut conduire à la sélection et potentiellement à l'émergence, puis au maintien de gènes de résistance chez les bactéries. L'objet du présent rapport est donc de chercher à identifier, parmi les différentes modalités d'utilisation des antibiotiques, celles qui ont un impact majeur sur ces phénomènes.

Il convient néanmoins de souligner que l'utilisation d'un antibiotique peut non seulement sélectionner la résistance à cet antibiotique mais aussi aux molécules appartenant à la même famille (résistance croisée). En cas de résistance de nature plasmidique, dès lors que la bactérie héberge des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques (co-résistance), l'usage d'un

antibiotique d'une des familles sélectionnera également pour l'ensemble des gènes de résistance de la bactérie (co-sélection). Ainsi, l'arrêt de l'utilisation d'une famille d'antibiotique ne va pas forcément conduire à une diminution de la résistance pour cette famille

En outre, si la pression de sélection est un facteur important à prendre en compte dans l'évolution de la résistance, la dissémination des bactéries résistantes et/ou des déterminants génétiques de la résistance est tout aussi importante et fonction d'autres facteurs tels que les mesures d'hygiène, la biosécurité et la maîtrise des différents facteurs zootechniques.

Par ailleurs l'administration d'un antibiotique, chez un animal ou un homme, cible la bactérie pathogène visée par le traitement, mais expose également d'autres populations bactériennes à cet antibiotique, notamment les bactéries commensales sur lesquelles la pression de sélection s'exerce également. Ces dernières contribuent largement à la diffusion des gènes de résistance au sein de leur réservoir.

La prise en compte de l'impact des antibiotiques sur les flores commensales, conduit à deux conclusions importantes pour la compréhension de ce rapport :

- **l'utilisation d'antibiotiques à spectre large, initialement destinés à lutter contre une infection insuffisamment caractérisée, aura un impact étendu, non seulement sur la flore pathogène mais aussi sur la flore commensale, ce qui entraîne un pouvoir sélectionnant plus fort. Il est donc préférable de privilégier des antibiotiques à spectre étroit, ce qui nécessite un meilleur ciblage des espèces bactériennes à l'origine de l'infection.**
- **lors d'un traitement préventif, le risque associé à la pression de sélection exercée sur les bactéries des flores commensales est présent chez tous les animaux traités, alors que le bénéfice thérapeutique est dépendant de l'élimination effective de la bactérie pathogène, dont la présence n'est que suspectée. Le rapport bénéfice sur risque des traitements préventifs apparaît donc comme défavorable en matière de risque de résistance aux antibiotiques.**

Enfin, les experts soulignent que les facteurs intervenant dans l'émergence et la dissémination des résistances aux antibiotiques sont nombreux, illustrant la complexité du lien entre antibiotiques et résistance. Ainsi, la réduction de l'usage des antibiotiques est un des leviers d'action importants, mais ne doit pas être le seul à envisager pour maîtriser le risque associé à l'antibiorésistance chez les animaux.

• Outils de surveillance et de suivi des usages d'antibiotiques et de l'antibiorésistance

Depuis plus de 30 ans, la France dispose d'un dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux, initié chez les bovins puis progressivement étendu aux autres espèces et d'une surveillance des salmonelles isolées en production animale et dans les aliments, intégrant leur sensibilité aux antibiotiques, étendue ensuite à d'autres bactéries zoonotiques et indicateurs commensaux.

Depuis 1999, la France dispose également d'un outil de surveillance national de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, mis en place par l'Agence nationale du médicament vétérinaire. Cet outil a évolué dans sa capacité à estimer la consommation pour une espèce animale. Il fournit une analyse des tendances en matière d'usage. Les enquêtes sur la prescription par les vétérinaires et les conditions d'utilisation au sein des élevages ont permis de mieux caractériser les périodes d'exposition, d'étudier l'évolution rapide des pratiques et de mettre en évidence la variabilité des profils d'utilisation, même si cette surveillance manque encore de précision au sein de chaque filière.

Les deux dispositifs sont complémentaires et ont contribué à la sensibilisation des prescripteurs et des utilisateurs sur la nécessité de faire évoluer les pratiques vers une utilisation moindre des antibiotiques.

Les outils de surveillance ont été, à leur début, conçus pour une surveillance globale de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance. Aujourd'hui, il leur est fixé un objectif supplémentaire : celui d'accompagner les filières dans leurs évolutions et leurs efforts vis-à-vis de la prescription et l'utilisation des antibiotiques, pour développer un comportement d'utilisation responsable et durable. Cela suppose de faire évoluer davantage ces modalités de surveillance et de suivi.

Dans ce contexte, le Groupe de Travail recommande de mettre en œuvre une surveillance de l'usage des antibiotiques par espèce animale et par type de production, afin d'adapter et faire évoluer les prescriptions vétérinaires, les mesures de prévention et de protection sanitaire, vers un usage thérapeutique optimisé des antibiotiques. Les experts soulignent également l'importance de connaître l'utilisation des antibiotiques au niveau des élevages.

Ainsi, il est recommandé de mettre en place un outil de traçabilité de toutes les prescriptions et délivrances des médicaments anti-infectieux, dans toutes les productions animales. Le programme d'analyse de données, attaché à cet outil de traçabilité, doit permettre d'établir un tableau de bord de l'utilisation d'antibiotiques au niveau de chaque élevage, fournissant ainsi à l'éleveur et au vétérinaire une base d'évaluation et de mise en application de mesures correctives, lorsque nécessaire. Au-delà, un tel protocole doit permettre la mise en place d'un suivi vétérinaire renforcé et régulier des élevages ayant une forte utilisation d'antibiotiques, dans l'objectif d'y instaurer des mesures préventives.

Les experts soulignent que la surveillance des bactéries commensales et notamment digestives doit être aussi importante que celle des bactéries pathogènes au regard de l'évaluation des risques d'antibiorésistance. Ils estiment nécessaire d'étendre la surveillance de la flore commensale à plus d'indicateurs. Il est également souhaitable d'améliorer la sensibilité de ce dispositif aux émergences. L'intérêt de disposer d'éléments d'information sur l'évolution de la résistance à d'autres stades de production que le stade final de l'abattage est également souligné. Enfin, les experts notent l'intérêt de l'exploration de nouvelles approches de surveillance au niveau du génome, en vue de renforcer l'information moléculaire. Compte tenu de l'importance des échanges de denrées alimentaires au niveau international, une surveillance de la sensibilité des bactéries portées par les produits animaux importés est recommandée.

Concernant les bactéries pathogènes, les experts soulignent l'absence de réelle surveillance des bactéries pathogènes chez le poisson. Y remédier nécessite un travail sur la standardisation technique des méthodes et le recueil d'un nombre de souches par espèce bactérienne et type de production aquacole plus important. Il est également nécessaire de maintenir une veille, dans toutes les espèces, sur la résistance des mycoplasmes. Cette veille nécessite un maintien de compétences spécifiques pour cet agent non comparable aux autres bactéries.

Le Groupe de Travail recommande d'encourager les échanges entre les membres du réseau Résapath, les éleveurs et les vétérinaires, afin d'affiner le recueil d'informations et de disposer d'éléments plus détaillés au sein des systèmes de production (type de filière), des régions de production (localisation des souches), dans le temps et dans l'espace. Il faut en outre encourager la mise en place d'un tel outil au niveau européen.

Enfin, le Groupe de Travail souligne l'importance de bien connaître la complexité du système des productions animales, consécutive à la multiplicité des espèces animales qui contribuent à la chaîne alimentaire et dont la production est conduite selon des systèmes très variés. A ces espèces, s'ajoutent également les animaux élevés à d'autres fins que l'alimentation, pour lesquels les acteurs présentent des spécificités différentes. Ainsi, seule une analyse de détail permet d'identifier les situations critiques et éviter le piège de la généralisation.

- **Recensement des modalités d'utilisation des antibiotiques dans les différentes filières**

Cette étape de recensement a reposé, d'une part, sur les enquêtes et outils de suivi mis en place par les laboratoires de l'Anses et d'autre part, sur les connaissances des experts du Groupe de Travail, soutenus par de nombreuses auditions de professionnels des filières de productions animales et de spécialistes équins ou d'animaux de compagnie.

Il en ressort une très grande diversité des pratiques vétérinaires selon les filières et espèces animales. Celle-ci trouve son explication dans la diversité même des maladies prédominantes, touchant les espèces animales et dans les contraintes différentes de l'élevage d'une espèce, ou d'une autre.

Le rapport présente à la fois les modalités d'utilisation des antibiotiques et l'évolution des résistances des bactéries pathogènes dans les différentes filières. Pour autant, il n'est pas toujours possible d'établir un lien de causalité entre ces deux éléments, compte tenu de la complexité du lien entre usage des antibiotiques et résistance. En outre, les experts soulignent la nécessité de

prendre en compte dans cette analyse, à la fois la résistance des bactéries pathogènes et celle des bactéries commensales. Or, aujourd'hui, le nombre restreint de bactéries commensales indicatrices surveillées conduit à considérer les résultats obtenus avec réserve, en ce qui concerne l'émergence ou la diminution de l'antibiorésistance, associée ou non à des modalités d'utilisation des antibiotiques.

• **Facteurs de risque et contraintes techniques, économiques et réglementaires**
Préalablement à l'évaluation des « pratiques à risque », le Groupe de Travail a tenu à souligner l'importance majeure des facteurs qui, soit favorisent l'introduction et/ou le développement des bactéries dans les élevages, augmentant ainsi le recours aux antibiotiques, soit orientent vers des « mauvaises pratiques » d'utilisation des antibiotiques. Les premiers peuvent être rassemblés sous le concept de « facteurs de risque d'apparition de maladies », les seconds ont été considérés comme des contraintes (techniques, économiques, sociologiques ou réglementaires) induisant de mauvaises pratiques. Les experts soulignent l'importance de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs favorisant, qu'il est tout aussi nécessaire de chercher à réduire que les « pratiques à risque » elles-mêmes.

Différentes recommandations du Groupe de Travail portent sur ces points :

- Organisation de l'élevage
 - Sensibiliser à l'importance de l'application des mesures de biosécurité, pour limiter la fréquence d'utilisation des antibiotiques en élevage. A ce titre, le respect du « Paquet Hygiène » (Règlements (CE) 852/2004 et 853/2004), qui inclut des mesures de biosécurité représente un outil important de progression ;
 - Prendre en compte l'alimentation comme facteur clé de la maîtrise de l'état de santé général des animaux ;
 - Réfléchir à des organisations permettant de limiter l'effet négatif de certaines étapes de production à risque (augmentation de l'âge à la mise en lots chez les jeunes animaux par exemple) ;
 - Encourager la création de troupeaux de sélection « noyaux » parfaitement sains, nés par césarienne, pour garantir le statut des têtes de pyramide des schémas génétiques ;
 - Faciliter le remplacement des troupeaux hautement contaminés par un dépeuplement suivi d'un repeuplement avec des animaux de haut statut sanitaire ;
 - Encourager la rénovation des locaux d'élevage, en diminuant les freins administratifs, permettant une meilleure maîtrise des points critiques en matière de sécurité sanitaire pour l'élevage ;
 - Prendre en compte la taille de l'élevage et la densité animale dans l'évaluation du risque d'évolution des infections et dans la détermination des moyens humains et techniques pour assurer la maîtrise des risques sanitaires dans l'élevage ;
 - Mettre en place des enquêtes dans les filières où l'antibiothérapie est limitée par le cahier des charges de production, susceptibles d'apporter des pistes de réflexion sur les mesures préventives permettant la diminution de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire ;
 - Encourager les recherches sur les schémas génétiques prenant en compte les qualités de robustesse et de rusticité.
- Outils de diagnostic
 - Développer des outils de diagnostic rapide adaptés à la problématique de l'antibiorésistance, comme des kits permettant de distinguer les affections susceptibles de requérir un traitement antibiotique des autres ;
 - Des outils permettant de mesurer des indicateurs précoces de l'infection seront déterminants pour l'optimisation des traitements métaphylactiques.
- Antibiotiques

- Ré-évaluer les posologies des AMM d'anciens antibiotiques. Ces ré-évaluations pourront conduire à des augmentations de posologies qu'il faudrait pouvoir compenser par des limitations de durées de traitement validées. Plusieurs études scientifiques, mises en relation les unes avec les autres, suggèrent en effet que la diminution de la durée des traitements antibiotiques pourrait constituer un levier d'action prometteur pour réduire l'émergence de résistances dans les flores commensales, sans perte d'efficacité contre les infections. Des études devraient être réalisées pour optimiser les durées de traitement en antibiothérapie vétérinaire ;
- Pour la voie orale, rechercher parmi les substances actives antibiotiques connues celles qui présentent la meilleure biodisponibilité afin de limiter les volumes d'antibiotiques non disponibles qui impactent la flore commensale digestive et la sélection de résistances ;
- Favoriser l'amélioration de la galénique, des voies d'administration, des conditionnements et unités de vente des médicaments antibiotiques, dans le but de mieux et moins utiliser d'antibiotiques pour un traitement donné ;
- Développer des outils permettant de mieux contrôler les doses d'antibiotiques administrées aux animaux et encourager les recherches permettant l'administration collective d'antibiotiques en s'affranchissant le plus possible de la variabilité individuelle ;
- Sensibiliser les propriétaires d'animaux et les professionnels des filières aux enjeux liés à l'observance des traitements et au respect des posologies.

Les experts recommandent de porter autant d'efforts sur la réduction des facteurs de risque et des contraintes techniques, économiques et réglementaires que sur la suppression des pratiques à risque.

Ils soulignent en premier lieu :

- **L'importance cruciale des mesures de biosécurité, dont le respect fait appel à l'organisation de l'élevage, mais aussi à la qualité des bâtiments dont la rénovation doit être encouragée ;**
- **L'intérêt d'agir à l'échelle des filières sur l'organisation d'étapes de production critiques, qui nécessitent actuellement le recours très fréquent aux antibiotiques en prévention ou en métaphylaxie (regroupement d'animaux d'origines différentes, conduite du sevrage en élevage industriel...)** ;
- **La nécessité de développer des outils de diagnostic rapide facilitant les diagnostics différentiels ;**
- **Le frein réglementaire européen à la révision des posologies d'AMM anciennes qu'il est nécessaire de lever, en cohérence avec la position de l'Union Européenne sur la diminution des risques d'antibiorésistance.**

• **Pratiques à risque**

Certaines modalités d'utilisation des antibiotiques ont été considérées par le Groupe de Travail comme devant être encadrées, afin d'être réellement limitées dans leur usage à leur stricte nécessité. Dans ce cadre, il est souhaitable de définir un arbre de décision commun comportant différents principes à décliner par filière :

- éviter toute utilisation en première intention¹⁷ ;
- justifier par tous moyens le recours à ces pratiques d'utilisation ;
- éviter toute utilisation systématique ;
- prescrire des mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de ces pratiques d'utilisation (mesures correctives et alternatives) ;
- les prescriptions concernant ces pratiques d'utilisation devraient être limitées dans le temps.

Au cours de l'évaluation des pratiques à risque, certaines modalités d'utilisation des antibiotiques ont attiré l'attention des experts :

¹⁷ Première intention : Choix de traitement reposant sur des données épidémiologiques et cliniques

- Le traitement des troupeaux de reproducteurs : le Groupe de Travail souligne le risque représenté par cette pratique, car il existe une diffusion pyramidale de l'antibiorésistance ;
- Des pratiques s'avèrent non scientifiquement validées et nécessitent d'être investiguées afin de statuer définitivement sur le risque qu'elles représentent ou non pour le développement d'antibiorésistances. Il s'agit notamment de la distribution d'antibiotiques incorporés dans de la poudre qui est dispersée dans le nid des lapins, de la nébulisation d'antibiotiques chez différentes espèces, cette nébulisation pouvant concerner des individus ou des animaux en lots.

Enfin, et surtout, l'évaluation des pratiques à risque a fait unanimement ressortir la nécessité d'abandonner l'usage des antibiotiques en prévention. Selon les filières, les contextes et les familles d'antibiotiques, cet abandon devra s'envisager immédiatement pour certaines pratiques et avec un certain délai pour d'autres.

Certaines situations d'élevage ou de production font que, bien qu'à risque, des pratiques d'utilisation ne peuvent être brutalement abandonnées, en l'absence d'alternative disponible. Chaque filière a ses spécificités au regard des pratiques à risque. Aussi, le Groupe de Travail recommande-t-il que ces situations particulières soient définies en concertation avec les professionnels de chaque filière, pour figurer sur une liste positive, cette liste positive devant être régulièrement remise à jour en fonction des évolutions des solutions alternatives et des exigences.

Les experts soulignent aussi l'importance de rechercher sans tarder ces solutions de remplacement. Parmi les solutions de remplacement le recours à la vaccination, lorsqu'elle est possible, représente une alternative intéressante à l'usage des antibiotiques.

En outre, abandonner les pratiques préventives dans l'utilisation des antibiotiques suppose de bien définir la métaphylaxie, l'enjeu étant la détection rapide des animaux malades.

Ainsi, le Groupe de Travail recommande :

- de définir les indicateurs appropriés de la métaphylaxie (nature et nombre seuil des indicateurs) ;
- de définir collectivement les critères de décision de la prescription, sur la base des valeurs d'indicateurs ;
- d'encourager la mise au point de détecteurs précoces d'un animal malade permettant à terme d'améliorer les indicateurs disponibles.

Les experts du groupe de Travail ont conclu en outre que les céphalosporines de dernières générations et les fluoroquinolones doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier par filières et à strictement encadrer.

Il est à noter que le rapport d'expertise collective et ses conclusions ont été validés par l'ensemble des membres du groupe de travail, à l'exception du Dr Denis FRIC, qui a souhaité émettre des commentaires divergents, repris dans leur intégralité en annexe 2 du présent rapport.

7 Bibliographie

- Aarestrup, F.M., Kruse, H., Tast, E., Hammerum, A.M. et Jensen, L.B., 2000. Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland, and Norway. *Microbial Drug Resistance*, 6: 63-70.
- Aarestrup, F.M., Nielsen, E.M., Madsen, M. et Engberg, J., 1997. Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41: 2244-2250.
- Afssa, 2006. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine.
- Afssa, 2009. Farm 2005-2006: French antimicrobial resistance monitoring program in bacteria of animal origin. <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-FARM2006.pdf>.
- Agreste, 2006. Evolution des effectifs des animaux de l'espèce bovine. Statistique agricole annuelle définitive (2005) et semi-définitive. (2006) : chiffres clés. *Données de l'Agreste*.
- Agreste, 2011. Les exploitations avicoles en 2008. http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf_primeur274.pdf, 274.
- Akkermans, J.P., 1991. Towards a better health status in pig farming. *Tijdschr Diergeneeskd*, 24: 1237-44.
- Amass, S.F. et Baysinger, A., 2006. Disease surveillance in swine population. *Disaeses of swine, 9th Edition*: 1075-1098.
- Amass, S.F., Clark, L.K., Knox, K.E., Wu, C.C. et Hill, M.A., 1996. Streptococcus suis colonization of piglets during parturition. *Swine Health Prod*, 4: 269-272.
- Amass, S.F., Clark, L.K. et Wu, C.C., 1995. Source and timing of Streptococcus suis infection in neonatal pigs: implications for early weaning procedures. *Swine Health Prod*, 3: 189-193.
- Anses, 2011. Rapport FARM 2010.
- Anses, 2012. Avis relatif à l'évaluation des risques liés à un projet de modification de la Charte sanitaire dans le cadre de la lutte contre les salmonelles dans les troupeaux de volailles.
- Anses, 2013a. Avis relatif à l'utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques.
- Anses, 2013b. Rapport Resapath 2012. www.anses.resapath.fr.
- Anses, 2013c. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012 : volumes et estimation de l'exposition des animaux aux antibiotiques.
- Antonopoulos, D.A., Huse, S.M., Morrison, H.G., Schmidt, T.M., Sogin, M.L. et Young, V.B., 2009. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infection and Immunity*, 77: 2367-2375.
- Arlet, G., Barrett, T.J., Butaye, P., Cloeckert, A., Mulvey, M.R. et White, D.G., 2006. Salmonella resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and Infection*, 8: 1945-1954.
- Armand-Lefèvre, L., Angebault, C., Barbier, F., Hamelet, E., Defrance, G., Ruppé, E., Bronchard, R., Lepeule, R., Lucet, J.C., El Mniai, A., Wolff, M., Montravers, P., Plésiat, P. et Andremont, A., 2013. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 1488-95.
- Aust, V., Knappstein, K., Kunz, H.J., Kaspar, H., Wallmann, J. et Kaske, M., 2012. Feeding untreated and pasteurized waste milk and bulk milk to calves: Effects on calf performance, health status and antibiotic resistance of faecal bacteria. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*.
- Avrain, L., Humbert, F., Danders, P., Vernozy-rozand, C. et Kempf, I., 2004. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* from pigs in French slaughterhouses. *Rev Med Vet*, 155: 156-158.
- Baquero, F., Martínez, J.L. et Cantón, R., 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19: 260-265.
- Barbier, M., 2006. Surveiller pour abattre. La mise en dispositif de la surveillance épidémiologique et de la police sanitaire de l'ESB. *Terrains & travaux*, 11: 101-121.
- Barbosa, T.M. et Levy, S.B., 2000. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resistance Updates*, 3: 303-311.
- Bates, J., Jordens, Z. et Selkon, J.B., 1993. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci [2]. *Lancet*, 342: 490-491.

- Belloc, C., Lam, D.N., Pellerin, J.L., Beaudeau, F. et Laval, A., 2005. Effect of quinolone treatment on selection and persistence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in swine faecal flora. *J Appl Microbiol.*, 99: 954-959.
- Bibbal, D., Dupouy, V., Ferre, J.P., Toutain, P.L., Fayet, O., Prere, M.F. et Bousquet-Melou, A., 2007. Impact of three ampicillin dosage regimens on selection of ampicillin resistance in Enterobacteriaceae and excretion of blaTEM genes in swine feces. *Appl Environ Microbiol*, 73: 4785-4790.
- Bosman, A.B., Wagenaar, J., Stegeman, A., Vernooij, H. et Mevius, D., 2012. Quantifying Antimicrobial Resistance at Veal Calf Farms. *PLoS ONE*, 7.
- Botrel, M.A., Haenni, M., Morignat, E., Sulpice, P., Madec, J.Y. et 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.
- Boyd, D.A., Shi, X., Hu, Q.H., Ng, L.K., Doublet, B., Cloeckert, A. et Mulvey, M.R., 2008. Salmonella genomic island 1 (SGI1), variant SGI1-I, and new variant SGI1-O in *Proteus mirabilis* clinical and food isolates from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52: 340-344.
- Boyen, F., Vangroenweghe, F., Butaye, P., De Graef, E., Castryck, F., Heylen, P., Vanrobaeys, M. et Haesebrouck, F., 2010. Disk prediffusion is a reliable method for testing colistin susceptibility in porcine *E. coli* strains. *Veterinary Microbiology*, 144: 359-62.
- Breuil, J., Brisabois, A., Casin, I., Armand-Lefèvre, L., Frémey, S. et Collatz, E., 2000. Antibiotic resistance in salmonellae isolated from humans and animals in France: Comparative data from 1994 and 1997. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46: 965-971.
- Briñas, L., Moreno, M.A., Zarazaga, M., Porrero, C., Sáenz, Y., García, M., Dominguez, L. et Torres, C., 2003. Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 β -lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47: 2056-2058.
- Bronner, A., 2013. Identification des facteurs influençant la déclaration des avortements chez les bovins par les éleveurs et les vétérinaires *Bulletin épidémiologique Santé animale*, 57: 5-8.
- Byun, J.W., Kim, H.Y., Jung, B.Y., Bae, Y.C. et Lee, W.K., 2012. Antimicrobial resistance and frequency of BlaTEM in *Escherichia coli* isolated from non-diarrheic and diarrheic piglets. *Korean Journal of Veterinary Research*, 52: 133-139.
- Calvar, C., 2009. Label Rouge, Label Rouge Fermier, Porc Biologique : des niches, des exigences, des motivations. *Atout Porc Bretagne*, 25 novembre 2009: 37.
- Canton, R. et Morosini, M.I., 2011. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbil Rev*, 35: 977-991.
- Cavaco, L.M., Abatih, E., Aarestrup, F.M. et Guardabassi, L., 2008. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cequinome. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 3612-3616.
- Cazeau, G., Botrel, M.A., Sala, C., Chaze, I.M., Jarrige, N. et Calavas, D., 2009a. Motivations des prescriptions antibiotiques et adéquation usage-recommandations en filière bovine : Résultats de l'enquête afssa-sngtv. *Bull Group Tech Vet*, 49: 61-65.
- Cazeau, G., Botrel, M.A., Sala, C., Chazel, M., Jarrige, N. et Calavas, D., 2009b. Contexte des prescriptions antibiotiques en filière bovine. Résultats de l'enquête afssa-sngtv. *Bull Group Tech Vet*, 49: 55-59.
- Cazeau, G., Sala, C., Jarrige, N., Chazel, M., Calavas, D. et Gay, E., 2011. Traitements antibiotiques en filière bovine: Résultats d'une enquête auprès des éleveurs. *Bulletin des G T V*, 58: 117-122.
- CGAAER, 2012. Quel avenir pour la filière porcine française ? *Rapport n° 11056*.
- Châtre, P., Haenni, M., Meunier, D., Botrel, M.-A., Calavas, D. et Madec, J.-Y., 2010. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolated from Healthy Cattle between 2002 and 2006 in France. *Journal of Food Protection*, 73: 825-831.
- Chauvin, C., 2010. Étude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques dans un échantillon d'élevages porcins naisseurs-engraisseurs- Année 2008 et comparaison 2008/2005 (Ploufragan-Plouzané, France, Anses).
- Chauvin, C., Croisier, A., Tazani, F., Balaine, L., Eono, F., Huneau-Salaun, A. et Le Bouquin, S., 2011. Utilisation d'antibiotiques en filière cunicole: enquêtes en élevages 2009-2010. *13ème J. Rech. Cunicoles, Le Mans, France*: 143-146.
- Chauvin, C., Gicquel-Bruneau, M., Perrin-Guyomard, A., Humbert, F., Salvat, G., Guillemot, D. et Sanders, P., 2005. Use of avilamycin for growth promotion and avilamycin-resistance

- among *Enterococcus faecium* from broilers in a matched case-control study in France. *Preventive Veterinary Medicine*, 70: 155-163.
- Chauvin, C., LeBouquin, S. et Sanders, P., 2012. Usage des antibiotiques en filières porcines, avicoles et cunicoles en France - résultats d'enquêtes. *Bulletin Epidémiologique*.
- Chevance, A. et Moulin, G., 2009. Suivre des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2008. <http://www.afssa.fr>.
- Cloekaert, A., Praud, K., Lefevre, M., Doublet, B., Pardos, M., Granier, S.A., Brisabois, A. et Weill, F.X., 2010. Incl1 plasmid carrying extended-spectrum beta-lactamase gene *bla*_{CTX-M-1} in *Salmonella enterica* isolates from poultry and humans in France, 2003 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 4484-4486.
- CNIEL, 2012. L'Economie Laitière en chiffres. *Edition 2012*.
- Codex-alimentarius, 2011. ligne directrice sur l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire. http://www.codexalimentarius.net/.../CXG_077e.pdf.
- Commission-européenne, 2011. plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens.
- Committee for Medicinal Products for Human Use, C., 1995. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. *CPMP/EWP/558/95*.
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, C., 2012. Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. *EMA/CVMP/261180/2012*.
- Correge, I., Badouard, B., Hemonic, A. et Lanneshoa, M., 2012. Evolution des dépenses de santé sur 10 ans à partir du dispositif GTE et facteurs de variation. *Journées de la Recherche Porcine en France*, 44: 56-60.
- Cour d'Appel de Poitiers, 2013. Arrêt n° 556 du 13 septembre 2013.
- Coutelet, G., 2013. Résultats technico-économiques des éleveurs de lapins de chair en France en 2012. *15èmes J. Rech. Cunicoles - ITAVI publ., Paris, Le Mans, France*: 111-114.
- CRAB, 2011. Agriculture et agroalimentaire en Bretagne. [http://www.bretagne.synagri.com/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/15579/\\$File/Agriculture_la_aBretagne2011_Fr_Bassedef.pdf?OpenElement](http://www.bretagne.synagri.com/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/15579/$File/Agriculture_la_aBretagne2011_Fr_Bassedef.pdf?OpenElement).
- Crombé, F., Angeles Argudfn, M., Vanderhaeghen, W., Hermans, K., Haesebrouck, F. et Butaye, P., 2013. Transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Frontiers in Microbiology*, 4.
- Dahmen, S., Haenni, M. et Madec, J.Y., 2012. Incl1/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the *bla*_{CTX-M-1} gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J Antimicrob Chemother*, 67: 3011-3012.
- Dahmen, S., Metayer, V., Gay, E., Madec, J.Y. et Haenni, M., 2013. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-carrying plasmids and clones of Enterobacteriaceae causing cattle mastitis in France. *Vet Microbiol*, 162: 793-799.
- Dalhoff, A., Ambrose, P.G. et Mouton, J.W., 2009. A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: Deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. *Infection*, 37: 296-305.
- Danan, C., Granier, S., Gay, E., Salvat, G. et Tapprest, J., 2010. Investigation d'un épisode de contamination par *Salmonella Typhimurium* multirésistante aux antibiotiques en filière équine. *Bulletin Epidémiologique*, 41.
- DANMAP, 2006. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. <http://edit.ssi.dk/sitecore/shell/Controls/Rich%20Text%20Editor/~media/FFEF2D0F8D2E4B81AB228DAB8456ED75.ashx>
- David, J.M., Sanders, P., Bemrah, N., Granier, S., Denis, M., Weill, F.X., Guillemot, D. et Watier, L., 2013. Attribution of the French human Salmonellosis cases to the main food-sources according to the type of surveillance data. *Preventive Veterinary Medicine*, 110: 12-27.
- Davis, M.F., Price, L.B., Liu, C.M.H. et Silbergeld, E.K., 2011. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: The role of anthropogenic ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. *Current Opinion in Microbiology*, 14: 244-250.
- De Lastours, V., Cambau, E., Guillard, T., Marcade, G., Chau, F. et Fantin, B., 2012. Diversity of individual dynamic patterns of emergence of resistance to quinolones in *Escherichia coli* from the fecal flora of healthy volunteers exposed to ciprofloxacin. *J Infect Dis*, 206: 1399-1406.

- Décosse, F., 2013. Entre « usage contrôlé », invisibilisation et externalisation. Le précarier étranger face au risque chimique en agriculture intensive. *Sociologie du travail*, 55: 322-340.
- Delsol, A.A., Woodward, M.J. et Roe, J.M., 2004. Effect of a 5 day enrofloxacin treatment on *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 in the pig. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53: 396-398.
- Dierikx, C., van Essen-Zandbergen, A., Veldman, K., Smith, H. et Mevius, D., 2010. Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry. *Veterinary Microbiology*, 145: 273-278.
- Donaldson, S.C., Straley, B.A., Hegde, N.V., Sawant, A.A., DebRoy, C. et Jayarao, B.M., 2006. Molecular epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. *Applied and Environmental Microbiology*, 72: 3940-3948.
- Done, S.H., Paton, D.J. et White, M.E.C., 1996. Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS): A review, with emphasis on pathological, virological and diagnostic aspects. *British Veterinary Journal*, 152: 153-174.
- Doublet, B., Schwarz, S., Kehrenberg, C. et Cloeckaert, A., 2005. Florfenicol resistance gene floR is part of a novel transposon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49: 2106-2108.
- Drlica, K. et Zhao, X., 2007. Mutant selection window hypothesis updated. *Clinical infectious diseases*, 44: 681-688.
- Edwards, B. et Gould, I.M., 2012. Antimicrobial stewardship: Lessons from human healthcare. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 31: 135-144.
- EFSA, 2011. European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2009 *EFSA Journal*, 9: 2154 [321 pp.].
- EFSA et ECDC, 2011. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal*, 9: 321 pp.
- El Aidy, S., Van Baarlen, P., Derrien, M., Lindenbergh-Kortleve, D.J., Hooiveld, G., Levenez, F., Doré, J., Dekker, J., Samsom, J.N., Nieuwenhuis, E.E.S. et Kleerebezem, M., 2012. Temporal and spatial interplay of microbiota and intestinal mucosa drive establishment of immune homeostasis in conventionalized mice. *Mucosal Immunology*, 5: 567-579.
- EMA, 2013. Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. In: E.M. Agency (Editor).
- EMA, 2013. Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. *EMA/CVMP/EWP/261180/2012*.
- Endtz Ph, H., Ruijs, G.J., Van Klingeren, B., Jansen, W.H., Van der Reyden, T. et Mouton, R.P., 1991. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27: 199-208.
- Engberg, J., Aarestrup, F.M., Taylor, D.E., Gerner-Smidt, P. et Nachamkin, I., 2001. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerging infectious diseases*, 7: 24-34.
- Engberg, J., Neimann, J., Nielsen, E.M., Aarestrup, F.M. et Fussing, V., 2004. Quinolone-resistant *Campylobacter* infections in Denmark: Risk factors and clinical consequences. *Emerging infectious diseases*, 10: 1056-1063.
- Ervik, A., Thorsen, B., Eriksen, V., Lunestad, B.T. et Samuelsen, O.B., 1994. Impact of administering antibacterial agents on wild fish and blue mussels *Mytilus edulis* in the vicinity of fish farms. *Diseases of Aquatic Organisms*, 18: 45-51.
- ESVAC, 2010. Protocole et un formulaire de recueil des données. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/04/WC500089584.pdf.
- Ewers, C., Grobbel, M., Stamm, I., Kopp, P.A., Diehl, I., Semmler, T., Fruth, A., Beutlich, J., Guerra, B., Wieler, L.H. et Guenther, S., 2010. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother*, 65: 651-660.
- FACCO / TNS SOFRES, 2012. Enquête-Parc des Animaux Familiers en France.
- Fajardo, A., Martínez-Martín, N., Mercadillo, M., Galán, J.C., Ghysels, B., Matthijs, S., Cornelis, P., Wiehlmann, L., Tümmler, B., Baquero, F. et Martínez, J.L., 2008. The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS ONE*, 3: 1619.

- Fantin, B., Duval, X., Massias, L., Alavoine, L., Chau, F., Retout, S., Andremont, A. et Mentre, F., 2009. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis*, 200: 390-398.
- Fernández, L., Méndez, J. et Guijarro, J.A., 2007. Molecular virulence mechanisms of the fish pathogen *Yersinia ruckeri*. *Vet Microbiol*, 125: 1-10.
- Ferran, A., Dupouy, V., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A., 2007. Influence of inoculum size on the selection of resistant mutants of *Escherichia coli* in relation to mutant prevention concentrations of marbofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 4163-4166.
- Ferran, A.A., Kesteman, A.S., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A., 2009. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 3384-3390.
- Ferran, A.A., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A., 2011. Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical, microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet Microbiol*, 148: 292-297.
- Fisher, J., Rodriguez, I., Shmoger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R. et Guerra, B., 2012. *E. coli* producing VIM-1 carbapenases isolated on a pig farm. *J. Antimicrob. Chemother*, 67: 1793-1795.
- Fittipaldi, N., Broes, A., Harel, J., Kobisch, M. et Gottschalk, M., 2003. Evaluation and field validation of PCR tests for detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in subclinically Infected Pigs. *J.Clin. Microbiol.*, 41: 5085-5093.
- Forsberg, K.J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E.M., Sommer, M.O.A. et Dantas, G., 2012. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 337: 1107-1111.
- Frickel, S. et Edwards, M., 2014. Untangling ignorance in environmental risk assessment. in *Boudia, S. et Jas, N. (eds), Powerless science? The making of the toxic world in the twentieth century, Oxford and New-York Berghahn Books, forthcoming.*
- Frickel S. et Vincent, B., 2007. Hurricane Katrina, contamination and the unintended organization of ignorance. *Technology in Society*, 29: 181-188.
- Gales, A.C., Jones, R.N. et Sader, H.S., 2011. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: Results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2006-09). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66: 2070-2074.
- Gandolfi-Decristophoris, P., Petrini, O., Ruggeri-Bernardi, N. et Schelling, E., 2013. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy companion animals living in nursing homes and in the community. *American Journal of Infection Control*.
- Girlich, D., Poirel, L., Carattoli, A., Kempf, I., Lartigue, M.F., Bertini, A. et Nordmann, P., 2007. Extended-spectrum β -lactamase CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates from healthy poultry in France. *Applied and Environmental Microbiology*, 73: 4681-4685.
- Gordon, L., Giraud, E., Armand, F., Bouju-Albert, A., De la Cotte, N., Mangion, C., Ganière, J.P. et Le Bris, H., 2007. Antimicrobial resistance survey in a river receiving effluents from freshwater fish farms. *Journal of Applied Microbiology*, 102 1167-1176.
- Granjou, C. et Barbier, M., 2010. Métamorphoses de l'expertise. *Paris, Editions de la MSH.*
- Guardia, S., Konsak, B., Combes, S., Levenez, F., Cauquil, L., Guillot, J.F., Moreau-Vauzelle, C., Lessire, M., Juin, H. et Gabriel, I., 2011. Effects of stocking density on the growth performance and digestive microbiota of broiler chickens. *Poultry Science*, 90: 1878-1889.
- Guenther, S., Ewers, C. et Wieler, L.H., 2011. Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? *Frontiers in Microbiology*, 2.
- Guichard, B., 2006. Résultats de l'enquête « Prescriptions vétérinaires en pisciculture 2001-2005. *Rapport AFSSA-ANMV*: 17p.
- Guillemot, D., Carbon, C., Balkau, B., Geslin, P., Lecoœur, H., Vauzelle-Kervroëdan, F., Bouvenot, G. et Eschwège, E., 1998. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 279: 365-370.
- Guillon, F., Chasset, P., Le Hello, S. et Granier, S., 2012. Investigation épidémiologique du premier foyer lié à *Salmonella* Kentucky hautement résistante aux fluoroquinolones détecté en élevage avicole en France. *Bulletin Epidémiologique*.
- Guyomarc'h, C., Le monan, L., Quino, P.Y., Pellois, H. et Cariolet, R., 2003. Moyens à mettre en oeuvre pour optimiser un dépeuplement-repeuplement en production porcine. *Journées Recherche Porcine*, 35: 435-442.

- Habrun, B., Dragica, S., Kompes, G. et Beni, M., 2011. Antimicrobial susceptibility of enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated from weaned pigs in Croatia. *Acta Veterinaria*, 61: 585-590.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ponsin, C., Bes, M., Laurent, F. et Madec, J.Y., 2011. Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J Antimicrob Chemother*, 66: 216-218.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ythier, M., Giddey, M., Majcherczyk, P., Moreillon, P. et Madec, J.Y., 2010. Penicillin-binding protein gene alterations in *Streptococcus uberis* isolates presenting decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 1140-1145.
- Haenni, M., Ponsin, C., Metayer, V., Médaille, C. et Madec, J.Y., 2012a. Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone. *J Antimicrob Chemother*, 67: 770-771.
- Haenni, M., Saras, E., Châtre, P., Médaille, C., Bes, M., Madec, J.Y. et Laurent, F., 2012b. A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67: 326-329.
- Hammerum, A.M., Lester, C.H. et Heuer, O.E., 2010. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: A human health hazard? *Foodborne Pathogens and Disease*, 7: 1137-1146.
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K. et Takahashi, T., 2005. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67: 999-1003.
- Hasman, H. et Aarestrup, F.M., 2005. Relationship between copper, glycopeptide, and macrolide resistance among *Enterococcus faecium* strains isolated from pigs in Denmark between 1997 and 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49: 454-456.
- Hemonic, A., Chauvin, C., Corrége, I., Guinaudeau, J., Soyer, J., Berthelot, N., Delzescaux, D. et Verliat, F., 2013. Mise au point d'un outil de suivi des usages d'antibiotiques dans la filière porcine - Etude des quantités utilisées et des modalités d'administration à partir du panel Inaporc. *Journées de la Recherche Porcine*.
- Hooper, D.C., 2001. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging Infectious Diseases*, 7: 337-341.
- Humbert, F. et Salvat, G., 1997. Risques de transmission des Salmonelles en aviculture : détection et prévention en Europe. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 16: 83-90.
- Huttunen, R. et Aittoniemi, J., 2011. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of bacteremia and sepsis. *Journal of Infection*, 63: 407-419.
- IDELE, 2012. La filière veau de boucherie : un potentiel à maintenir. *Département Economie. «Economie de l'Elevage» novembre 2012*, 429.
- INRA, 2007. 5 scénarios pour la pisciculture française en 2021. http://www.inra.fr/coordination_piscicole/commission_filiere/prospective_sur_la_pisciculture.
- Institut de l'Elevage, 2008. Les systèmes ovins viande en France. <http://www.idеле.fr/>.
- Institut de l'Elevage, 2011. La production de viande bovine en France : qui produit quoi, comment et où? <http://www.idеле.fr/>. » <http://www.idеле.fr/>.
- Institut de l'Elevage, 2013a. Chiffres clés 2012, productions caprines lait et viande. <http://www.idеле.fr/>.
- Institut de l'Elevage, 2013b. Chiffres clés 2012, productions ovines lait et viande. <http://www.idеле.fr/>.
- Jarrige, N., Blain, S., Sala, C., Cazeau, G., Calavas, D. et Gay, E., 2013. Usages des antibiotiques en élevage caprin: Résultats d'une enquête nationale. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 68: 109-113.
- Jarrige, N., Calavas, D. et Gay, E., 2011. Enquête épidémiologique sur les pratiques antibiotiques dans les élevages ovins. *Bull Group Tech Vet*, 60: 113-117.
- Jarrige, N., Sala, C., Cazeau, G. et Gay, E., 2012. Enquête nationale sur les usages des antibiotiques dans les élevages de la filière caprine. *Rencontres Recherches Ruminants; 5-6 décembre; Paris, France. Anses Lyon*.
- Jensen, V.F., Enøe, C., Wachmann, H. et Nielsen, E.O., 2010. Antimicrobial use in Danish pig herds with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. *Preventive Veterinary Medicine*, 95: 239-247.
- Jouzel, J.-N. et Dedieu, F., 2013. Rendre visible et laisser dans l'ombre. Savoirs et ignorances dans les politiques de santé au travail. *Revue Française de Science Politique*, 63: 29-49.

- Jumbe, N., Louie, A., Leary, R., Liu, W., Deziel, M.R., Tam, V.H., Bachhawat, R., Freeman, C., Kahn, J.B., Bush, K., Dudley, M.N., Miller, M.H. et Drusano, G.L., 2003. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest*, 112: 275-285.
- Kahlmeter, G., Brown, D.F.J., Goldstein, F.W., MacGowan, A.P., Mouton, J.W., Odenholt, I., Rodloff, A., Soussy, C.J., Steinbakk, M., Soriano, F. et Stetsiouk, O., 2006. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*, 12: 501-503.
- Kastner, U. et Guggenbichler, J.P., 2001. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection*. 29: 251-256.
- Kehrenberg, C., Meunier, D., Targant, H., Cloeckart, A., Schwarz, S. et Madec, J.-Y., 2006. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *J Antimicrob Chemother*, 58: 13-17.
- Kempf, I., Fleury, M.A., Drider, D., Bruneau, M., Sanders, P., Chauvin, C., Madec, J.Y. et Jouy, E., 2013. What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *International journal of antimicrobial agents*.
- Kesteman, A.S., Perrin-Guyomard, A., Laurentie, M., Sanders, P., Toutain, P.L. et Bousquet-MÃ©lou, A., 2010. Emergence of resistant *Klebsiella pneumoniae* in the intestinal tract during successful treatment of *Klebsiella pneumoniae* lung infection in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54: 2960-2964.
- Kleinman, D. et Suryanarayanan, S., 2013. Dying bees and the social production of ignorance. *Science Technology and Human Values*, 38: 492-517.
- Koike, S., Krapac, I.G., Oliver, H.D., Yannarell, A.C., Chee-Sanford, J.C., Aminov, R.I. et Mackie, R.I., 2007. Monitoring and source tracking of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater adjacent to swine production facilities over a 3-year period. *Applied and Environmental Microbiology*, 73: 4813-4823.
- Lacey, R.W., Lord, V.L., Howson, G.L., Luxton, D.E. et Trotter, I.S., 1983. Double-blind study to compare the selection of antibiotic resistance by amoxycillin or cephradine in the commensal flora. *Lancet*, 2: 529-32.
- Laurent, F., Chardon, H., Haenni, M., Bes, M., Reverdy, M.E., Madec, J.Y., Lagier, E., Vandenesch, F. et Tristan, A., 2012. MRSA harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France. *Emerg Infect Dis*, 18: 1465-1467.
- Laval, A., 2010. La visite d'élevage en production porcine 1ère partie : l'éleveur et l'animal. *Nouveau Praticien Vétérinaire élevage et Santé*, 3: 269-273.
- Laval, A., 2013. La visite d'élevage en production porcine 5ème partie : les contaminants infectieux. *Nouveau Praticien Vétérinaire élevage et Santé*, 6: 52-57.
- Le Penne, M. et Prieur, D., 1977. Les antibiotiques dans les élevages de larves de bivalves marins. *Aquaculture*, 12: 15-30.
- Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Amaqdouf, K., Mora, A., Guize, L. et Nicolas-Chanoine, M.H., 2008. Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol*, 46: 3900-3905.
- Leverstein-van Hall, M.A., Dierikx, C.M., Cohen Stuart, J., Voets, G.M., van den Munckhof, M.P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A.C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M.J. et Mevius, D.J., 2011. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect*, 17: 873-880.
- Levy, S.B., FitzGerald, G.B. et Maccone, A.B., 1976. Spread of antibiotic resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man. *Nature*, 260: 40-42.
- Looft, T., Johnson, T.A., Allen, H.K., Bayles, D.O., Alt, D.P., Stedtfeld, R.D., Sul, W.J., Stedtfeld, T.M., Chai, B., Cole, J.R., Hashsham, S.A., Tiedje, J.M. et Stanton, T.B., 2012. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109: 1691-1696.
- Lu, L., Dai, L., Wang, Y., Wu, C., Chen, X., Li, L., Qi, Y., Xia, L. et Shen, J., 2010. Characterization of antimicrobial resistance and integrons among *Escherichia coli* isolated from animal farms in Eastern China. *Acta Trop*, 113: 20-5.
- Lucas, A. et Prieur, D., 1973. Le contrôle bactérien des élevages de larves de bivalves. . *Colloque sur l'Aquaculture (Brest) 22-24 Octobre 1973* <http://archimer.ifremer.fr/doc/00000/5978/>.

- Madec, J.-Y., Poirel, L., Saras, E., Gourguechon, A., Girlich, D., Nordmann, P. et Haenni, M., 2012. Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother*, 67: 578-581.
- Madec, J.-Y., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckaert, A. et Haenni, M., 2011. Extended-spectrum beta-lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene carried on an *Incl1* plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J Antimicrob Chemother*, 66: 942-944.
- Madec, J.-Y., Lazizzera, C., Chatre, P., Meunier, D., Martin, S., Lepage, G., Menard, M.F., Lebreton, P. et Rambaud, T., 2008. Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol*, 46: 1566-1567.
- Malorny, B., Schroeter, A. et Helmuth, R., 1999. Incidence of quinolone resistance over the period 1986 to 1998 in veterinary Salmonella isolates from Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43: 2278-2282.
- MARAN, 2008. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2008. <http://edepot.wur.nl/148648>.
- Marchand, D. et Remigereau, O., 2009. Introduction de futurs reproducteurs : cas du dépeuplement-repeuplement et du renouvellement des cochettes de haut niveau sanitaire en élevage conventionnel. *Proceedings de la réunion annuelle de l'Association Française de Médecine Vétérinaire*: 27-30.
- Marcusson, L.L., Frimodt-Møller, N. et Hughes, D., 2009. Interplay in the selection of fluoroquinolone resistance and bacterial fitness. *PLoS Pathogens*, 5.
- Marimón, J.M., Gomáriz, M., Zigorraga, C., Cilla, G. et Pérez-Trallero, E., 2004. Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid Salmonella enterica isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48: 3789-3793.
- Marlier, D., Dewree, R., Delleur, V., Licois, D., Lassence, C., Poulipoulis, A. et Vindevogel, H., 2003. A review of the major causes of digestive disorders in the European rabbit. *Annales de Médecine Veterinaire*, 147: 385-392.
- Martinez, M.N., Papich, M.G. et Drusano, G.L., 2012. Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56: 2795-2805.
- Martins dos Santos, V., Müller, M. et de Vos, W.M., 2010. Systems biology of the gut: The interplay of food, microbiota and host at the mucosal interface. *Current Opinion in Biotechnology*, 21: 539-550.
- Massabie, P. et Martin Houssard, G., 2010. Les élevages de porcs se restructurent. *Agreste*, 253: 4.
- Mather, A.E., Matthews, L., Mellor, D.J., Reeve, R., Denwood, M.J., Boerlin, P., Reid-Smith, R.J., Brown, D.J., Coia, J.E., Browning, L.M., Haydon, D.T. et Reid, S.W., 2011. An ecological approach to assessing the epidemiology of antimicrobial resistance in animal and human populations. *Proc Biol Sci*, 279: 1630-1639.
- Menard, J., 2009. Adaptation des cochettes et devenir des issues de primipares : retour sur 20 ans d'expérience au Canada. *Proceedings de la réunion annuelle de l'Association Française de Médecine Vétérinaire*: 19-23.
- Metselaar, M., Thompson, K.D., Gratacap, R.L., Kik, M.J.L., LaPatra, S.E., Lloyd, S.J., Call, D.R., Smith, P.D. et Adams, A., 2010. Association of red-mark syndrome with a Rickettsia-like organism and its connection with strawberry disease in the USA. *Journal of Fish Disease*, 33: 849-858.
- Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Doublet, B., Kobisch, M., Cloeckaert, A. et Madec, J.-Y., 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. *J Med Microbiol*, 59: 467-471.
- Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Kobisch, M. et Madec, J.-Y., 2006. CTX-M-1- and CTX-M-15-type β -lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28: 402-407.
- Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 2012. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire.
- Ministère délégué chargé des transports de la mer et de la pêche, 2010. Données 2010. *Bureau de la pisciculture et de la pêche continentale*.

- Mizunaga, S., Kamiyama, T., Fukuda, Y., Takahata, M. et Mitsuyama, J., 2005. Influence of inoculum size of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems. *J Antimicrob Chemother*, 56: 91-96.
- Moodley, A. et Guardabassi, L., 2009. Transmission of IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 1709-1711.
- Mulvey, M.R., Boyd, D.A., Olson, A.B., Doublet, B. et Cloeckaert, A., 2006. The genetics of Salmonella genomic island 1. *Microbes and Infection*, 8: 1915-1922.
- Nasnas, R., Saliba, G. et Hallak, P., 2009. The revival of colistin: An old antibiotic for the 21st century. *Pathologie Biologie*, 57: 229-235.
- Naviner, M., Gordon, L., Giraud, E., Denis, M., Mangion, C., Le Bris, H. et Ganiere, J.P., 2001. Antimicrobial resistance of *Aeromonas* spp. isolated from the growth pond to the commercial product in a rainbow trout farm following a flumequine treatment. *Aquaculture*, 315: 236-241.
- Nicolas-Chanoine, M.-H., Gruson, C., Bialek-Davenet, S., Bertrand, X., Thomas-Jean, F., Bert, F., Moyat, M., Meiller, E., Marcon, E., Danchin, N., Noussair, L., Moreau, R. et Leflon-Guibout, V., 2013. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68: 562-568.
- Nicolas-Chanoine, M.H., Blanco, J., Leflon-Guibout, V., Demarty, R., Alonso, M.P., Canica, M.M., Park, Y.J., Lavigne, J.P., Pitout, J. et Johnson, J.R., 2008. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*, 61: 273-281.
- Obeng, A.S., Rickard, H., Sexton, M., Pang, Y., Peng, H. et Barton, M., 2012. Antimicrobial susceptibilities and resistance genes in *Campylobacter* strains isolated from poultry and pigs in Australia. *Journal of Applied Microbiology*, 113: 294-307.
- Office de l'Elevage, 2006. Marché des produits carnés d'origine bovine. Dans : « Le marché des produits carnés, avicoles et laitiers : chiffres clés 2006. *Publications de l'Office de l'Elevage*, 11-25.
- OIE, 2003. Lignes directrices sur la mise en place de ces systèmes de surveillance de l'antibiorésistance. <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/code-terrestre/acces-en-ligne/>
- OIE, 2013. Code sanitaire pour les animaux terrestres- Chapitre 6.10. : L'appréciation des risques d'antibiorésistance secondaires à l'usage des agents antimicrobiens chez les animaux » http://www.oie.int/index.php?id=169&L=1&htmfile=chapitre_1.6.10.htm
- OMS-AGISAR, 2012. Advisory Committee on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. <http://www.agisar.org/upload/f%C3%B8devareinstituttet/agisar.org/guidelines%20from%20subcommittees/agisar%20amr%20monitoring%20guidance%20document%20feb%202012.pdf>
http://www.agisar.org/upload/f%C3%B8devareinstituttet/agisar.org/guidelines%20from%20subcommittees/who%20agisar%20usage%20guidance_%20final%20version%202011-2012.pdf
- OMS, 2001. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
- Overvest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X. et Kluytmans, J., 2011. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 17: 1216-1222.
- Pavie, J., Chambaut, H., Moussel, E., Leroyer, J. et Simonin, V., 2012. Evaluations et comparaisons des performances environnementales, économiques et sociales des systèmes bovins biologiques et conventionnels dans le cadre du projet CedABio. *Renc. Rech. Ruminants*, 19: 37-40.
- Perugini, 2005. Caractérisation de la résistance aux antibiotiques et identification des gènes de résistance de souches d' *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) du lapin en Italie. *11èmes Journées de la Recherche Cunicole, 29-30 novembre 2005, Paris*.
- Pfeifer, Y., Cullik, A. et Witte, W., 2010. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 300: 371-379.
- Prache, S., Benoit, M., Boutonnet, J., François, D. et Sagot, L., 2013. La production d'ovins-viande en France - 1ère partie. . *Viande et Produits carnés*, 29.

- Prete, G., 2008. Surveiller en éradiquant : l'importance des "médiateurs de la surveillance" et des réseaux informels dans la surveillance des risques sanitaires et environnementaux. *Sociologie du Travail*, 50: 489-504.
- Rapport COPERCI, 2005. La gestion des races de l'espèce canine.
- Rice, L.B., 2008. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis*, 46: 491-496.
- Rice, L.B., 2012. Gastrointestinal Bacteria Will Have Its Way. *J Infect Dis*, 206: 1334-1335.
- Savard, P. et Perl, T.M., 2012. A call for action: Managing the emergence of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in the acute care settings. *Current opinion in infectious diseases*, 25: 371-377.
- Schrag, S.J., Peña, C., Fernández, J., Sánchez, J., Gómez, V., Pérez, E., Feris, J.M. et Besser, R.E., 2001. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA*, 286: 49-56.
- Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Catry, B., Herman, L., Haesebrouck, F. et Butaye, P., 2008. Diversity of extended-spectrum β -lactamases and class C β -lactamases among cloacal Escherichia coli isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52: 1238-1243.
- Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Claeys, G., Lontie, M., Van Meensel, B., Herman, L., Haesebrouck, F. et Butaye, P., 2010a. Characterization of extended-spectrum β -lactamases produced by Escherichia coli isolated from hospitalized and nonhospitalized patients: Emergence of CTX-M-15-producing strains causing urinary tract infections. *Microbial Drug Resistance*, 16: 129-134.
- Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Herman, L., Haesebrouck, F. et Butaye, P., 2010b. Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: Molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews*, 34: 295-316.
- Stapleton, K., Cawthraw, S.A., Cooles, S.W., Coldham, N.G., La Ragione, R.M., Newell, D.G. et Ridley, A.M., 2010. Selecting for development of fluoroquinolone resistance in a Campylobacter jejuni strain 81116 in chickens using various enrofloxacin treatment protocols. *Journal of Applied Microbiology*, 109: 1132-1138.
- Stärk, K.D., Miserez, R., Siegmann, S., Ochs, H., Infanger, P. et Schmidt, J., 2007. A successful national control program for enzootic respiratory diseases in pigs in Switzerland. *Rev Sci Tech*, 3: 595-606.
- Stege, H., Bager, F., Jacobsen, E. et Thougard, A., 2003. VETSTAT--the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Preventive Veterinary Medicine*, 57: 105-115.
- Stokes, H.W. et Gillings, M.R., 2011. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, 35: 790-819.
- Targant, H., Doublet, B., Aarestrup, F.M., Cloeckaert, A. et Madec, J.Y., 2010a. IS6100-mediated genetic rearrangement within the complex class 1 integron In104 of the Salmonella genomic island 1. *J Antimicrob Chemother*, 65: 1543-1545.
- Targant, H., Ponsin, C., Brunet, C., Doublet, B., Cloeckaert, A., Madec, J.Y. et Meunier, D., 2010b. Characterization of resistance genes in multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Typhimurium isolated from diseased cattle in France (2002 to 2007). *Foodborne Pathog Dis*, 7: 419-425.
- Threlfall, E.J., Ward, L.R. et Rowe, B., 1997. Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic Salmonella typhimurium DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance*, 2: 81-84.
- Torny, D., 2013. Managing an everlastingly polluted world. Food policies and community health actions in the French West Indies. in Boudia, S. et Jas, N. (eds), *Toxicants, health and regulation since 1945*, Londres, Pickering & Chatto: 150-165.
- Torok, V.A., Allison, G.E., Percy, N.J., Ophel-Keller, K. et Hughes, R.J., 2011. Influence of antimicrobial feed additives on broiler commensal posthatch gut microbiota development and performance. *Applied and Environmental Microbiology*, 77: 3380-3390.
- Udekwa, K.I., Parrish, N., Ankomah, P., Baquero, F. et Levin, B.R., 2009. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 63: 745-757.

- Valat, C., Haenni, M., Saras, E., Auvray, F., Forest, K., Oswald, E. et Madec, J.Y., 2012. CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase in a shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of serotype O111:H8. *Appl Environ Microbiol*, 78: 1308-1309.
- Van Boven, M., Veldman, K.T., de Jong, M.C.M. et Mevius, D.J., 2003. Rapid selection of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* but not in *Escherichia coli* in individually housed broilers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52: 719-723.
- Van Looveren, M., Daube, G., De Zutter, L., Dumont, J.M., Lammens, C., Wijdooghe, M., Vandamme, P., Jouret, M., Cornelis, M. et Goossens, H., 2001. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from food animals in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48: 235-240.
- Verkade, E. et Kluytmans, J., 2013. Livestock-associated *Staphylococcus aureus* CC398: Animal reservoirs and human infections. *Infection, Genetics and Evolution*.
- Watson, E., Jeckel, S., Snow, L., Stubbs, R., Teale, C., Wearing, H., Horton, R., Toszeghy, M., Tearne, O., Ellis-Iversen, J. et Coldham, N., 2012. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase *E. coli* (CTX-M-15) on a commercial dairy farm. *Veterinary Microbiology*, 154: 339-346.
- Weill, F.X., Lailier, R., Praud, K., Kerouanton, A., Fabre, L., Brisabois, A., Grimont, P.A. et Cloeckaert, A., 2004. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J Clin Microbiol*, 42: 5767-5173.
- Wiuff, C., Lykkesfeldt, J., Svendsen, O. et Aarestrup, F.M., 2003. The effects of oral and intramuscular administration and dose escalation of enrofloxacin on the selection of quinolone resistance among *Salmonella* and coliforms in pigs. *Res Vet Sci*, 75: 185-193.
- World Health Organization, 1999. Review of the Literature and Report of a WHO Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance. *Communicable Disease Surveillance and Response-Geneva, Switzerland, 4-5 February, WHO/CDS/CSR/DRS/99.2.*

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

Décision n° 2011-02-092 d'auto-saisine

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit, en accord avec le comité d'experts spécialisé « Santé animale » de la question suivante : **risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale.**

Contexte

Le développement de la résistance aux antibiotiques est devenu au cours de la dernière décennie, aux plans international et européen, une préoccupation majeure en termes de santé humaine et animale. En effet, cette évolution remet en question l'efficacité des médicaments et peut aggraver le pronostic de certaines maladies infectieuses, avec des conséquences sociales et économiques importantes.

Depuis une dizaine d'année, l'Afssa, devenue l'Anses depuis le 1^{er} juillet 2010, se mobilise sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle a notamment réalisé en 2006 un rapport intitulé « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* ». Ce rapport décrit les mécanismes de la résistance bactérienne qui peut faire suite à l'usage des antibiotiques chez l'animal, ainsi que les mécanismes de diffusion de l'antibiorésistance aux bactéries d'importance en médecine humaine. Les conclusions et les recommandations de ce rapport portent essentiellement sur l'amélioration des outils d'information (données sur les usages des antibiotiques et sur la résistance bactérienne) et sur les modalités de production, d'analyse et interprétation de ces informations. Ces outils sont indispensables à la mise en œuvre d'un plan de maîtrise raisonné de l'usage des antibiotiques en élevage et à l'évaluation des conséquences sur la santé humaine.

De manière à coordonner et à potentialiser les efforts de tous les acteurs impliqués, les ministères chargés de l'agriculture et de la santé, en lien étroit avec l'Anses, ont décidé de mettre en place un comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Dans ce cadre, l'Anses a décidé de mobiliser tous ses moyens d'études, de recherche et d'évaluation des risques pour préciser, sur une base scientifique indépendante, les mesures les plus appropriées à mettre en œuvre, dans le domaine de la santé animale, pour une politique volontariste de lutte contre l'antibiorésistance.

Objectifs et plan de travail

L'Anses souhaite mobiliser ses collectifs d'experts pour être en capacité de fonder scientifiquement des recommandations sur la maîtrise des infections bactériennes animales, les modalités d'usage raisonné des antibiotiques et la recherche de solutions alternatives.

Il est proposé de conduire **une évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale** :

- ✓ A titre prophylactique, métaphylactique ou thérapeutique dans les filières d'élevage (animaux producteurs de denrées alimentaires) ;

- ✓ A titre thérapeutique chez les animaux de compagnie (canins, félins, équins).

La notion d'émergence est à comprendre ici au sens large ; elle intègre :

- ✓ L'acquisition du support génétique de la résistance ;
- ✓ La sélection des bactéries résistantes et la réduction des flores de compétition, qui conduisent à la détection des résistances ;
- ✓ Un premier niveau de diffusion des bactéries et des gènes de résistance : entre animaux et à l'intérieur des élevages.

La réflexion proposée dans le cadre de l'auto-saisine se décompose en trois étapes pour atteindre l'objectif fixé :

A/ Une première étape de recensement, ciblant :

- 1/ Les usages des antibiotiques dans les différentes filières d'élevage (animaux de rente) et chez les animaux de compagnie (canins et félins), sur un plan qualitatif et quantitatif ;
- 2/ Les outils (méthodes de mesure, indicateurs) et les dispositifs (réseaux, plans de surveillance) de suivi de l'antibiorésistance pour les bactéries isolées des animaux ;
- 3/ Les principales résistances rencontrées en 2011 dans le domaine de la santé animale (familles d'antibiotiques, espèces bactériennes, filières/espèces animales). Parmi les résistances recensées, celles qui représentent une menace majeure en santé humaine seront identifiées.

B/ Une deuxième étape d'évaluation :

- 1/ Evaluation des outils et dispositifs de suivi de l'antibiorésistance chez les bactéries isolées des animaux et des données qui en sont issues (performances, biais possibles dans les données qui en sont issues, intérêt de la modélisation des données relatives à l'émergence de l'antibiorésistance associée à la consommation des antibiotiques) ;
- 2/ Evaluation du risque d'émergence d'antibiorésistances, dans les différentes filières et les différentes espèces animales, au regard de recensements réalisés dans l'étape A (usages, principales résistances rencontrées) et de la connaissance des mécanismes qui sous-tendent l'antibiorésistance (rapport Afssa 2006) ;
- 3/ Identification des pratiques à haut risque en médecine vétérinaire des animaux de rente et de compagnie, permise par l'évaluation de risque réalisée en B2.

C/ Une troisième étape portant sur des propositions et des recommandations :

- 1/ Recommandations visant à réduire ou à supprimer les pratiques à haut risque en médecine vétérinaire ;
- 2/ Propositions de solutions alternatives aux traitements antibiotiques en élevage, permettant de maîtriser les grandes maladies infectieuses, d'améliorer l'état sanitaire des animaux et de prévenir l'apparition de maladies multifactorielles, notamment digestives, respiratoires ou articulaires. Ces propositions pourront concerner la conduite des élevages, les bâtiments, l'alimentation des animaux, les pratiques vaccinales, etc.

Limites du champ de l'expertise :

- ✓ L'auto-saisine est centrée sur les pratiques d'usage des antibiotiques pour la santé animale, en France. Des éléments de comparaison avec les pratiques dans les autres pays européens seront néanmoins apportés, principalement pour les grandes filières d'élevage (porcins, volailles).
- ✓ Les espèces animales visées par cette auto-saisine sont :
 - Les animaux producteurs de denrées alimentaires : porcins, volailles, lapins, bovins, poissons (Salmonidés) ;
 - Les animaux de compagnie : canins, félins, équins ;

- ✓ Les coccidiostatiques utilisés en filière avicole en tant qu'additifs ne sont pas intégrés dans le champ de la saisine ;
- ✓ L'expertise proposée ne prend pas en compte l'environnement en tant que réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance ;
- ✓ Le risque d'exposition humaine à des bactéries d'origine animale porteuses de gènes d'antibiorésistance, quelle que soit la voie d'exposition, n'est pas pris en compte dans le périmètre de cette auto-saisine. Ne seront notamment pas envisagés :
 - Le risque d'exposition de certaines catégories professionnelles (éleveurs, vétérinaires, fabricants d'aliments médicamenteux) à l'infection par de telles bactéries ;
 - Le risque lié à la consommation de denrées alimentaires d'origine animale contaminées par des bactéries résistantes, quelle que soit l'origine de ces denrées (France ou pays tiers).

La question de l'exposition humaine pourra être traitée en collaboration avec d'autres partenaires dans le cadre du R31.

Article 2.- Cette auto-saisine est enregistrée sous le numéro : 2011-SA-0071

Article 3.- Cette auto-saisine sera traitée en expertise collective par un groupe de travail (GT) composé d'experts spécialisés dans différents domaines tels que des microbiologistes, des spécialistes des filières animales, des zootechniciens, des spécialistes du problème de l'antibiorésistance. Ce GT fera l'objet d'un lancement d'un appel à candidatures.

Cette auto-saisine a été validée par les CES « Santé animale » le 12 janvier 2011 et « Alimentation animale » le 14 décembre 2010. Le rapport du GT sera présenté aux CES « Santé animale » (pilote) et « Alimentation animale » ainsi qu'à la commission nationale du médicament vétérinaire.

Article 4.- Un avis sera émis par l'Agence d'ici à mai 2013.

Article 5.- Cette saisine est pilotée par l'unité d'évaluation des risques liés à l'alimentation et à la santé animales (JERASA) de la direction d'évaluation des risques (DER).

Article 6.- Le directeur de la DER est responsable de l'application de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Fait à Maisons-Alfort, le 11 mars 2011



Marc MORTUREUX

Annexe 2 : Présentation des positions divergentes

Commentaires divergents apportés par le Docteur Denis FRIC

« Je tiens tout d'abord à saluer le travail effectué par le Groupe de Travail, mais les conclusions ne me semblent pas à la hauteur des enjeux ; d'autres points ne sont pas assez mis en valeur.

- 1) Les conclusions du rapport manquent de fermeté et laissent la porte ouverte à toutes les interprétations. Une véritable volonté de restriction de l'utilisation préventive des antibiotiques et d'interdiction à court terme de l'utilisation des Céphalosporines de 3^{ème}, 4^{ème} génération et des fluoroquinolones, n'apparaît pas dans la lecture du rapport. Les formules : « réservées à des situations particulières » ou « à strictement encadrer » concourent à laisser planer un flou artistique sur les enjeux liés à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. Certes, je n'affirme en aucune façon que l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire soit le seul et unique responsable du développement de l'antibiorésistance, mais ayant sa part de responsabilité, il me semble sage de vouloir interdire à court terme l'usage préventif des antibiotiques et le recours aux antibiotiques « critiques ». Cette notion d'interdiction, qui nécessite des dérogations à court terme dans certains cas particuliers à définir et à discuter dans chaque filière, me semble une position plus claire et plus « motivante » pour aller de l'avant.

D'ailleurs d'autres parties du rapport confirme mon interrogation : par exemple dans les pratiques à risque à abandonner sans délai en filière ruminant, nous pouvons lire :

- ✓ *Tous les traitements préventifs ayant recours aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations.*
- ✓ *L'utilisation systématique en prévention des autres antibiotiques doit être également abandonnée dans l'objectif d'une diminution globale de la pression de sélection. Cependant, certaines situations particulières rendent ces utilisations préventives indispensables aujourd'hui en l'absence d'alternatives comme indiqué ci-dessous.*
- ✓ *Les traitements métaboliques par voie injectable avec des céphalosporines de dernières générations, d'autres molécules pouvant être utilisées.*

Seule l'interdiction de l'utilisation des C3G et C4G peut permettre d'empêcher leur utilisation comme celle du Ceftiofur banalisée dans le traitement des boiteries des vaches laitières pour cause de délai d'attente nul pour le lait (donc utilisation curative !!) ; sans parler des céphalosporines utilisées en intra-mammaire systématiquement au tarissement.

Pour les animaux de compagnie : « abandon de la pratique à terme »

L'utilisation par voie orale et/ou parentérale des fluoroquinolones ou des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations en cours de chirurgie hors convenance est une pratique à risque et à abandonner à terme. Dans certains cas, son utilisation reste possible sur justification épidémiologique, clinique, bactériologique.

En filière porcine l'utilisation des C3G, C4G et fluoroquinolones, en dehors de leur utilisation préventive, se retrouve dans les pratiques à encadrer :

Certaines pratiques sont à encadrer afin de limiter leur usage à une stricte nécessité. Il s'agit principalement de l'usage des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des

fluoroquinolones qui doivent être réservées à des situations particulières, à bien identifier par filières et à strictement encadrer.

Ces exemples montrent simplement que nous prenons le problème à l'envers : il faut interdire et face à des situations particulières accorder des dérogations en imposant des limites dans le temps pour trouver des solutions techniques ou zootechniques.

- 2) Les contextes à risque : même s'ils sont encore présents dans la conclusion, nous retrouvons dans un grand mélange et au même niveau des mesures de biosécurité, des enquêtes dans des filières où l'antibiothérapie est limitée ou l'encouragement aux recherches sur des schémas génétiques prenant en compte robustesse et rusticité. La phrase : « Les experts recommandent de porter autant d'efforts sur la réduction des facteurs de risque d'apparition de maladies et des contraintes techniques, économiques et réglementaires que sur la suppression des pratiques à risque d'apparition d'antibiorésistance ». Le lien avec la nécessité de produire autrement pour diminuer le recours à l'antibiothérapie n'apparaît pas assez clairement et l'exemple donné sur le fait que les élevages laitiers Bio utilisent trois fois moins d'antibiotiques que les conventionnels à niveau sanitaire égal a totalement disparu. Certes la référence à l'enquête d'Erika Moussel est présente, mais tout élément concernant les résultats de l'étude ont disparu et personne ne pourra lire que les élevages bovins lait Bio utilisent trois fois moins d'antibiotiques que leurs collègues conventionnels à niveau sanitaire égal.

Dans la conclusion finale (partie 6) la partie sur l'organisation de l'élevage est devenue beaucoup plus claire, mais dans le rapport les imprécisions sur ces points sont trop marquées (dans le chapitre 5 recensement des pratiques à risque) même s'il y a eu des améliorations notables. Par exemple en filière porcine, le sevrage est considéré comme une étape à risque, l'âge au sevrage influence l'importance de ce facteur de risque, certes, mais il n'est pas écrit que l'âge du sevrage a été avancé à 3 semaines pour des motifs « économiques » et qu'à cet âge le système immunitaire des porcelets n'est pas variable mais inexistant.

Nous retrouvons dans cette partie le petit point sur des types de production et leur faible utilisation d'antibiotiques qui **pourraient** faire l'objet d'enquêtes.

- *Certains types de production se révèlent utiliser moins d'antibiotiques que d'autres (Pavie et al, 2012). Ces filières, où l'antibiothérapie est limitée par le cahier des charges de production, pourraient faire l'objet d'enquêtes de pharmacoépidémiologie, susceptibles d'apporter des pistes de réflexion sur les mesures préventives, permettant la diminution de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire ;*
L'encouragement aux recherches sur des schémas génétiques prenant en compte robustesse et rusticité n'est plus mis en avant (une ligne dans la conclusion), alors qu'un chapitre sur la contamination microbienne des hauts de pyramide introduit l'intérêt des SPF dans les têtes de pyramide des schémas génétiques.

- 3) Les aspects économiques concernant les laboratoires et la profession vétérinaire sont absents de la conclusion. Je tiens également au maillage du territoire par des vétérinaires ruraux, mais ce maillage ne doit pas reposer sur une activité de vente de médicaments, mais sur la nécessité « d'un suivi vétérinaire renforcé et régulier des élevages ayant une forte utilisation d'antibiotiques, dans l'objectif d'y instaurer des mesures préventives. »

Dans le paragraphe sur les contraintes et/ou opportunités économiques, sociologiques, la phrase : *Les experts ont également identifié un certain nombre de contraintes et*

d'opportunités économiques et sociologiques influençant la prescription des antibiotiques, sans pour autant pouvoir les évaluer scientifiquement dans le cadre de ce Groupe de Travail, qui ne comportait pas de compétences dans ces domaines. Leur énumération dans le présent rapport peut conduire à identifier certaines pistes d'enquêtes ou de recherches :

évitait d'aborder les aspects prescription-délivrance, sur lesquels il n'était pas question de trancher, mais d'identifier la question. Sur ce point, un des derniers courriers du Président du Conseil de l'Ordre des Vétérinaires est édifiant :

« Je suis informé, de diverses sources, que des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires, soit spontanément, soit en réponse à des sollicitations aussi inopportunes qu'irresponsables émanant de vétérinaires praticiens, inciteraient - ou envisageraient de le faire - par des avantages commerciaux, rabais ou remises, à un stockage de médicaments vétérinaires à base d'antibiotiques dits d'importance critique tels que céphalosporines de deuxième et troisième générations et fluoroquinolones. Cela dès maintenant dans la perspective des modifications législatives imminentes.

Il s'agit, au regard des exigences de santé publique, de comportements immoraux que, en tant que président du Conseil supérieur de l'Ordre, je n'hésiterai pas à porter sur la place publique afin que la réprobation atteigne durablement l'image de ces personnes mercantiles, incapables de réguler autant que nécessaire par l'éthique - dont elles sont manifestement insuffisamment pourvues - les lois du marché.

Je me réserverai de poursuivre personnellement, devant les chambres disciplinaires de l'Ordre, les vétérinaires, quelle que soit leur activité, quelles que soient leurs responsabilités, qui, par ce procédé, inciteront nécessairement leurs clients, directement ou indirectement, à une utilisation abusive de ces médicaments.

Tous les vétérinaires de France doivent parfaitement comprendre le sens à la fois du plan ECOANTIBIO 2017, de l'article 20 du projet de loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt et aussi du rassemblement vétérinaire du 6 novembre dernier.

L'Ordre a clairement apporté son soutien au plan ECOANTIBIO 2017 et au projet de loi global tel que transmis au Parlement.

Les vétérinaires de France sont dorénavant résolument engagés de façon collective dans la lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine et vétérinaire.

Bien confraternellement. »

Michel BAUSSIÉ, président du Conseil supérieur de l'Ordre des vétérinaires

En conclusion, le rapport est extrêmement riche et donne une vision précise et complète de la problématique de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et des conséquences en terme de risque de développement d'antibiorésistance ; mais ses conclusions ne sont pas assez fermes. Je crains qu'il ne permette pas de peser suffisamment ni sur la réduction des facteurs de risque d'apparition des maladies, ni sur la suppression des pratiques de prescription à risque d'apparition d'antibiorésistance. »

Annexe 3 : Analyse des résultats du questionnaire

La méthodologie d'évaluation des pratiques à risques vis-à-vis de l'antibiorésistance, élaborée par le Groupe de Travail, est présentée au chapitre 5.3.1

Cette méthodologie fait appel à un questionnaire d'évaluation, rempli par les différents experts du Groupe (cf 5.3.1.c). Les réponses au questionnaire ont fait l'objet d'une analyse de cohérence.

L'analyse « brute » du nombre de oui et de non pour chaque triptyque antibiotique/voie d'administration/type de traitement fournit un pourcentage moyen d'acceptabilité (pourcentage de oui) et un pourcentage moyen de non acceptabilité (pourcentage de non). A l'intérieur de chaque critère (type de traitement, voie d'administration, famille d'antibiotique), un ratio est calculé en divisant chaque pourcentage moyen de non acceptabilité par le pourcentage minimal de non acceptabilité au sein du critère, permettant des comparaisons intra-critère (Tableau 26).

De cette analyse, il ressort que les experts ont classé du plus acceptable au moins acceptable :

- ✓ Traitement curatif, métophylactique, préventif
- ✓ Voie parentérale, orale, locale, autres voies

Le classement des familles d'antibiotiques fait ressortir, quant à lui, la notion d'antibiotiques plus ou moins prioritaires, hormis pour les furanes (Figure 26).

Ainsi, les résultats obtenus avec cette méthode basée sur un questionnaire se trouvent en cohérence avec ceux de la grille d'analyse des risques établie au préalable, sauf pour deux points : la voie d'administration locale d'une part et la famille des furanes d'autre part. Une discussion en Groupe de Travail plénier a permis d'identifier les causes de cette divergence : la voie locale a fait l'objet d'un jugement de principe consistant à privilégier l'usage d'antiseptiques à la place d'antibiotiques. Les furanes, interdits chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, ont été rejetés par la plupart des experts.

Tableau 26 : Analyse du questionnaire

		% moyen acceptabilité	% moyen non acceptabilité (NA)	Ratio par rapport au % minimal NA
Type de traitement	Curatif	0.59	0.41	1.00
	Métaphylactique	0.38	0.62	1.51
	Préventif	0.09	0.91	2.20
Voie d'administration	Locale	0.34	0.66	1.53
	Parentérale	0.57	0.43	1.00
	Orale	0.45	0.55	1.28
	Autre voie	0.06	0.94	2.17
Familles ou sous-familles d'antibiotiques	Aminoglycosides 1	0.47	0.53	1.02
	Aminoglycosides 2	0.46	0.54	1.05
	Betalactamines 1	0.48	0.52	1.00
	Bétalactamines 2 (céph. 1-2G)	0.34	0.66	1.28
	Bétalactamines 3 (céph. 3-4G)	0.18	0.82	1.58
	Quinolones	0.35	0.65	1.27
	Fluoroquinolones	0.23	0.77	1.49
	Macrolides 1	0.43	0.57	1.10
	Macrolides 2	0.37	0.63	1.22
	Lincosamides	0.41	0.59	1.14
	TMP-sulfa	0.43	0.57	1.11
	Autres sulfamides	0.45	0.55	1.06
	Colistine	0.43	0.57	1.11
	Autres polypeptides	0.34	0.66	1.28
	Tétracyclines	0.48	0.52	1.00
	Phénicolés	0.34	0.66	1.28
	Pleuromutilines	0.36	0.64	1.24
	Furanes	0.24	0.76	1.48
	Glycopeptides	0.10	0.90	1.74
Spécialités humaines	0.15	0.85	1.64	

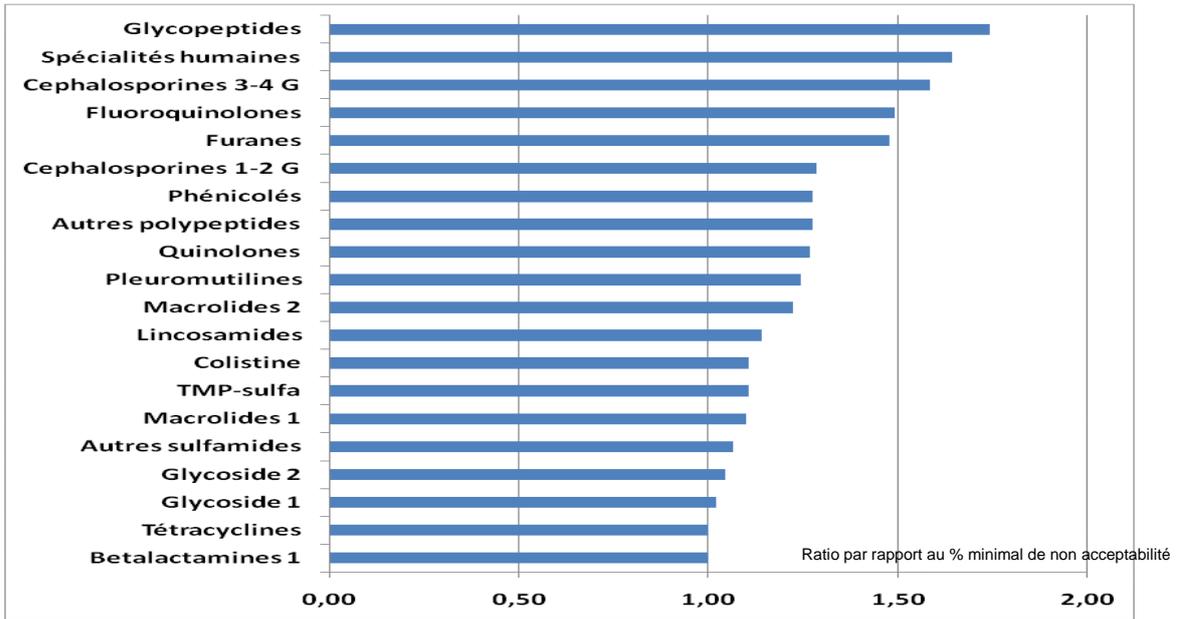


Figure 26 : Classement des familles d'antibiotiques par les experts



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr