



Passé, présent et futur de l'utilisation des antibiotiques en élevage

Arlette LAVAL, Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France, docteur vétérinaire, agrégée de médecine des animaux d'élevage, Professeure honoraire de l'École vétérinaire de Nantes.

Manuscrit révisé le 22 février 2017 - Publié le 13 mars 2017

Résumé : Le développement de la résistance aux antibiotiques a rendu nécessaire une révision complète de leur usage en élevage. Ils sont désormais totalement interdits dans la protection des végétaux et dans l'alimentation animale à des fins zootechniques. Le suivi des consommations dans toutes les espèces animales permet de dépister les dérives et de suivre les progrès indiscutables réalisés dans la maîtrise de leur utilisation. Le contrôle de l'antibiorésistance nécessite des restrictions très strictes des prescriptions d'antibiotiques critiques, fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, ainsi qu'une réduction sévère du recours à la colistine, dernier recours dans le traitement de certaines infections chez l'homme. Le suivi de la résistance permet d'orienter les choix réglementaires en matière de restriction. La médecine vétérinaire doit en effet utiliser au mieux les produits actuellement disponibles, les nouvelles pistes en développement pour la maîtrise des infections résistantes devant en priorité être réservées à la santé humaine.

Mots-clés : antibiotiques, antibiotiques critiques, moyens du futur, restrictions, santé animale, usage prudent.

Abstract : The development of antibioresistance requires a complete revision of antibiotic use in agriculture. They are now completely forbidden for plant protection and in animal feed for zootechnical purposes. The follow up of consumptions in all animal species allows to detect and to follow the real progresses performed in the control of the their use. Antibioresistance control needs strict restrictions of critically important antibiotics prescriptions, i.e. fluoroquinolones and cephalosporines, as well a strict reduction of the use of colistine, last resort to cure certain severe human infections. The follow up of resistance allows to orientate juridic decisions in terms of restriction. Veterinary medicine must use for the best the presently available products, while future possibilities to control resistant infections must be reserved for human health.

Keywords: animal health, antibiotics, critical importance, future ways, prudent use, restrictions.

De découverte relativement récente, les antibiotiques ont été utilisés largement en agriculture, aussi bien pour les productions végétales que pour les animaux. Cet usage s'est intensifié au fur et à mesure de la progression des connaissances, de la mise sur le marché de nouvelles molécules et, il faut bien le reconnaître, de leur faible coût. Mais rapidement, l'apparition des résistances a tempéré ce bel enthousiasme jusqu'à modifier complètement les comportements des prescripteurs depuis quelques années pour tenter de contrer l'émergence de résistances très préoccupantes en médecine humaine.

La résistance. Historique, modalités et conséquences.

L'antibiorésistance préexiste à l'utilisation des médicaments anti-infectieux. Cette dernière a débuté en 1935 avec les sulfamides, mais dès 1930 on identifiait déjà des bactéries résistantes. La pénicilline est découverte par Fleming en 1928 et dès 1940, quelques années avant son développement thérapeutique, une pénicillinase était déjà identifiée. Les plasmides¹ de résistance ont été découverts à partir de 1960 et par la suite la résistance n'a pas cessé d'augmenter, suscitant de nombreux travaux du fait de son importance critique dans le contrôle des maladies infectieuses.

L'antibiorésistance est un phénomène très largement répandu. Lorsque la bactérie est résistante indépendamment de tout traitement anti-infectieux, on parle de résistance due à un mécanisme inné (Acar et Moulin 2012). Parallèlement, elle peut préexister dans des espèces bactériennes théoriquement sensibles, du fait de mécanismes de résistance croisée impliquant des enzymes à large spectre et des pompes d'efflux², sélectionnés par l'usage antérieur d'agents chimiques ou d'antibiotiques autres que celui qui est concerné. La co-sélection de la résistance peut impliquer des gènes associés à des substances non antibiotiques, localisés sur le même élément génétique, comme les métaux lourds (zinc, mercure) ou des biocides.

L'aptitude des bactéries à développer une résistance aux antimicrobiens est une adaptation à la pression de sélection et survient dès la première utilisation de l'antibiotique, lorsque les conditions sont favorables, en particulier lorsque la concentration en antibiotique est insuffisante (Gulberg et al 2011). Elle dépend aussi des conditions d'utilisation et des espèces bactériennes : par exemple, les entérobactéries développent rapidement des résistances, ce qui n'est pas le cas des *Pasteurellaceae*.

La transmission de la résistance peut se faire de façon verticale ou horizontale. Dans le premier cas, elle est due à une mutation génétique affectant le chromosome et se transmet ensuite à sa descendance. L'émergence des résistances est en général lente et limitée à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques. Elle peut être rapide avec certains antibiotiques comme la rifampicine et les fluoroquinolones. La transmission horizontale s'opère par un transfert de matériel génétique, plasmide, transposon³ ou intégron⁴, porteur d'un ou de plusieurs gènes de résistance qui peuvent conférer la résistance à plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Ce mécanisme est le plus efficace et le plus répandu. Il se produit en particulier dans les écosystèmes environnementaux et le microbiote intestinal. Le plus souvent, ce sont les germes commensaux⁵, exposés à l'antibiotique au cours du traitement, en particulier par voie orale, qui développent la résistance et constituent ensuite un réservoir de gènes de résistance à partir duquel se produit l'échange de gènes par transduction⁶, transformation⁷ ou conjugaison⁸.

1 Plasmide : petit fragment d'ADN circulaire présents dans la cellule bactérienne et indépendant du chromosome bactérien (Université de Tours).

2 Pompes d'efflux : ce sont des mécanismes de résistance qui agissent par exportation active grâce à des transporteurs membranaires. Elles peuvent être spécifiques d'une classe d'antibiotiques ou au contraire responsables de multirésistance.

3 Transposon : séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome, par un mécanisme appelé transposition (Wikipedia).

4 Intégron : se compose d'un gène *intI* codant une intégrase et d'un site spécifique de recombinaison *attI*. Chaque cassette est formée d'un gène et d'un site spécifique de recombinaison *attC*. Les cassettes constituent des unités mobiles pouvant s'insérer les unes à la suite des autres dans un intégron (Encyclopedia Universalis).

5 Commensal : en microbiologie, ce sont des micro-organismes qui colonisent l'organisme (généralement la peau ou les muqueuses) sans provoquer de maladie.

6 Transduction : transfert génétique d'une souche donatrice à une souche réceptrice de bactéries, s'effectuant par l'intermédiaire d'un bactériophage.

7 Transformation ou transgénèse bactérienne : c'est l'addition d'un ou de plusieurs gènes étrangers dans une cellule.

8 Conjugaison : transfert unidirectionnel d'ADN plasmidique ou chromosomique entre deux bactéries. Ce processus nécessite un contact, par l'intermédiaire de pili sexuels, entre une bactérie donneuse et une bactérie receveuse.

On peut regrouper les mécanismes de résistance en 5 catégories :

- La pompe d'efflux, qui rejette activement l'antibiotique hors de la cellule bactérienne, l'empêchant d'atteindre sa cible,
- La réduction de la perméabilité de l'enveloppe bactérienne, lorsque c'est cette dernière qui est la cible de l'antibiotique,
- L'inactivation de l'antibiotique par des enzymes,
- La réduction de l'affinité de la cible de l'antibiotique, par altération de cette dernière,
- La duplication de la cible sous une forme résistante,
- L'amplification de la cible, provoquant une augmentation de sa production, débordant les possibilités du traitement.

Dans l'environnement, de nombreuses bactéries sont capables d'inactiver les antibiotiques et de les utiliser comme nutriments. Les termes de « subsistome » et de « résistome » qualifient respectivement les réservoirs de bactéries et de gènes de résistance (Davies 2010).

Ces données de base ont des conséquences importantes, qui découlent du fait que l'usage des antibiotiques induit des résistances non seulement sur les bactéries cibles des traitements, mais aussi sur les bactéries commensales soumises en même temps à la pression de sélection, avec constitution d'un pool d'éléments génétiques mobiles transférables à des bactéries potentiellement pathogènes. Il faut donc 1) réduire les volumes utilisés, 2) suivre l'évolution de la résistance des bactéries pathogènes, 3) adopter de bonnes pratiques thérapeutiques permettant de traiter les animaux en limitant l'émergence de résistances et 4) évaluer l'impact environnemental des traitements.

1. Limiter les volumes des antibiotiques utilisés en agriculture

L'usage des antibiotiques est loin de se limiter aux fins thérapeutiques qui devraient lui être dévolues, mais il faut souligner les grandes disparités d'utilisation selon les pays et les continents.

Le traitement des plantes est une pratique très controversée qui reste autorisée dans quelques pays, en particulier pour le traitement des arbres fruitiers : feu bactérien des pommiers et des poiriers, causée par *Erwinia amylovora*, et tache bactérienne des pêchers due à *Xanthomonas arboricola*. Les pays où cette pratique est officiellement autorisée se limitent aux États-Unis, au Mexique, au Canada et à la Nouvelle Zélande ; en cas d'urgence, il peut être utilisé en Allemagne, en Autriche et en Suisse. Il n'est pas autorisé en France où il est désormais interdit de planter les variétés de fruits les plus sensibles, comme la poire passe-crassane (Stockwell et Duffy 2012). L'Arrêté du 12 août 1994 prévoit l'interdiction de plantation et de multiplication de certains végétaux sensibles au feu bactérien. En revanche, il est possible de mettre en marché les fruits provenant de vergers déjà existants non infectés.

Les antibiotiques les plus utilisés sont la streptomycine et l'oxytétracycline. Ils doivent être appliqués au moment de la floraison, à titre prophylactique car ils sont sans effet lorsque les premiers signes de maladie apparaissent. Une bonne connaissance de la cinétique des infections permet de réduire le nombre d'applications qui est désormais de 1 à 3 alors qu'on en réalisait autrefois jusqu'à 20. Les antibiotiques ont disparu des végétaux au bout d'une semaine. D'après les publications américaines, leur utilisation pendant plus de 50 ans n'a pas occasionné d'effet indésirable, en particulier sur l'émergence de résistance.

Leur impact sur l'environnement serait donc en principe limité. Des résidus de l'ordre de 0,25 ppm ont cependant pu être trouvés sur les fruits et il est indiscutable qu'une partie des produits utilisés se retrouve dans le sol, augmentant le risque d'enrichissement de l'environnement en gènes de résistance justifiant l'interdiction de cet usage en Europe et tout spécialement en France.

Utilisation à des fins zootechniques : les facteurs de croissance antibiotiques.

Les antibiotiques ont été utilisés comme facteurs de croissance dès les années 50 : à faible dose, pendant toute la durée de l'engraissement, ils modulent les relations symbiotiques entre la flore intestinale et l'animal. Les doses utilisées, 5 à 50 ppm, sont dix fois inférieures environ aux doses thérapeutiques. Ils n'ont pas d'effet bactériostatiques⁹ et encore moins bactéricides sur les bactéries pathogènes, mais modulent l'équilibre de la flore. Il en résulte un moindre prélèvement des microorganismes sur les nutriments destinés à l'hôte, une réduction de la production d'amines toxiques et une meilleure absorption intestinale car ils réduisent l'épaisseur de la paroi des villosités.

À l'époque de leur mise sur le marché, il avait été vérifié qu'ils n'avaient aucun effet secondaire sur les animaux ainsi alimentés et qu'ils n'occasionnaient pas la présence de résidus d'antibiotique dans les denrées alimentaires. Le bénéfice économique était très important avec une réduction de la durée d'engraissement et une moindre consommation d'aliment. Le gain pouvait aller jusqu'à 18% de la marge nette pour un éleveur de porc (Bories et Louisot 1998). Par ailleurs, une telle utilisation des antibiotiques permettait de réduire significativement le volume des déjections (7 millions de mètres cubes de lisier par an en France) et les émissions de gaz.

Mais la découverte de la transmission de la résistance entre bactéries appartenant à des espèces différentes par l'intermédiaire d'éléments génétiques mobiles a rapidement soulevé la question du danger potentiel de cet usage. A la suite du rapport Swann (1969) qui identifiait clairement ces risques, des restrictions ont rapidement été apportées en Europe, interdisant dans un premier temps les antibiotiques actifs sur les bactéries Gram négatif, puis les antibiotiques importants en thérapeutique humaine ou animale, à commencer par les tétracyclines. L'alerte s'est déclenchée avec l'avoparcine, antibiotique proche de la vancomycine qui s'est avérée augmenter la prévalence des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine (VRE) chez les porcs et les volailles ; cette alerte a accéléré la prise de conscience du danger représenté par l'utilisation des antibiotiques à des fins zootechniques et l'interdiction de l'usage comme facteur de croissance s'est étendue à tous les antibiotiques utilisés en thérapeutique. Seules 4 molécules restaient autorisées en 1999 : le monensin, la flavomycine, le flavophospholipol et l'avilamycine. Elles sont interdites depuis le 1^{er} janvier 2006.

Depuis cette date, l'usage des antibiotiques à des fins économiques et zootechniques est donc interdit en Europe, mais ce n'est pas le cas dans de nombreux pays du monde, à commencer par

⁹ Les antibiotiques bactériostatiques inhibent la multiplication des bactéries sans les tuer à la différence des antibiotiques bactéricides.

les États-Unis. Cette interdiction a eu deux conséquences importantes, en plus de l'augmentation des coûts de production :

- L'incidence des troubles digestifs s'est accru en élevage, rendant nécessaire l'utilisation des antibiotiques à titre thérapeutique, ainsi que celle de l'oxyde de zinc, un composé très efficace pour contrôler les diarrhées du porcelet après le sevrage. Cependant, l'usage de ce dernier est controversé car il s'accumule dans l'environnement et favorise l'émergence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM). Il faudra attendre plusieurs années pour que le contrôle des affections digestives se régularise. Dans la plupart des pays européens, ce contrôle fait appel au prix d'un large usage de l'oxyde de zinc. Ce n'est pas le cas de la France où l'on utilise à la colistine. Cet antibiotique est souvent donné au sevrage sous forme d'aliment médicamenteux ou dans l'eau de boisson. Pendant des dizaines d'année, cette utilisation n'a pas engendré de résistances. Mais l'apparition en médecine humaine de souches de colibacilles résistants à tous les autres antibiotiques fait craindre que la colistine ne perde elle aussi son efficacité et les médecins qui la considèrent comme un dernier recours souhaitent la voir inscrite dans la liste des antibiotiques critiques. A ce jour, les autorités se sont engagées à obtenir des vétérinaires une réduction importante de son utilisation, à savoir 50 % sur une durée de 3 ans, mais ne l'ont pas inscrit dans la liste des antibiotiques critiques (Journal Officiel 2016).

Liste des antibiotiques critiques (JO du 25 mars 2016).

Famille d'appartenance	Substance
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Céfopérazone, ceftiofur, céfovécine
Céphalosporines de 4 ^{ème} génération	Cefquinome
Quinolones de 2 ^{ème} génération (fluoroquinolones)	Danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, pradofloxacin

La colistine n'y figure pas, mais son usage doit être sérieusement réduit.

- La recherche portant sur des alternatives aux antibiotiques facteurs de croissance s'est intensifiée, faisant une large place aux prébiotiques, aux probiotiques, aux acides organiques et aux enzymes, moins efficaces et beaucoup plus onéreux. Leur intérêt zootechnique est indiscutable mais leur efficacité dans le contrôle des diarrhées est loin d'être suffisante.

L'usage médical des antibiotiques en médecine vétérinaire. Evolution et conséquences.

L'étape suivante, dans la réduction des volumes d'antibiotiques utilisés, concerne l'utilisation des aliments médicamenteux à titre préventif. Cette pratique est très courante chez les monogastriques lorsque l'on veut traiter un effectif dont on sait qu'il est contaminé par une ou plusieurs bactéries avec une forte prévalence. En général, tout un groupe d'animaux du même âge est traité au moment où l'infection se déclare habituellement. Cette pratique est très efficace chez le porcelet après le sevrage pour le contrôle des entérites colibacillaires ou de la streptococcie, chez le porc en engraissement lors d'infections respiratoires ou digestives, chez le veau de boucherie en phase de démarrage pour les infections respiratoires et digestives.

Cette méthode évite que les infections ne deviennent incontrôlables, nécessitant des traitements répétés avec d'autres antibiotiques. L'inconvénient majeur est la grande quantité d'antibiotiques utilisée puisque tous les animaux sont traités alors qu'ils n'en ont pas toujours besoin. La dose

d'antibiotique ingérée peut être insuffisante sur les sujets jeunes qui n'ont pas beaucoup d'appétit, et lorsque l'aliment médicamenteux est ensuite remplacé par un autre aliment pendant la phase de transition. Il est souvent nécessaire de pratiquer des transitions alimentaires qui conduisent à une dilution du principe actif. Longtemps ignorés, ces inconvénients sont maintenant bien connus et des solutions correctives peuvent être proposées.

Les traitements collectifs nécessaires dans les grands effectifs sont de plus en plus appliqués en **métaphylaxie** : le traitement n'est mis en place qu'à partir du moment où un pourcentage significatif d'animaux est cliniquement malade. Cette méthode présente l'avantage de ne pas être systématique et de permettre l'administration de l'antibiotique au bon moment. La voie orale reste privilégiée et se fait plutôt par l'intermédiaire de l'eau de boisson qui permet des traitements plus courts et mieux ciblés. Il existe aussi depuis quelques années des préparations injectables à longue action qui peuvent être utilisées sur des groupes d'animaux importants. C'est une excellente méthode pour le contrôle de la pathologie respiratoire ; elle l'est beaucoup moins pour la pathologie digestive pour laquelle il est préférable d'intervenir par voie orale pour mieux atteindre la cible et réorienter l'équilibre microbien.

L'évolution des modes de traitement, largement mise en exergue dans le plan Ecoantibio 2012-2017 mis en place par le Ministère de l'Agriculture, a eu des conséquences directes sur la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire : le tonnage d'antibiotiques vendus est passé de 1 311 tonnes à 514 entre 1999 et 2015. Cette baisse concerne surtout les prémélanges médicamenteux alors que la consommation des solutions et poudres orales a parallèlement augmenté, avec cependant un bénéfice net très conséquent : depuis 1999, le poids vif traité par prémélange médicamenteux a diminué de 67,6%, le poids vif traité par avec des poudres et solutions orales a augmenté de 14,8% et le poids vif traité par voie injectable a diminué 6,5%, le tonnage passant de 139 à 107 tonnes (Anses 2016).

Les différences sont importantes selon les espèces animales, des efforts tout particuliers ayant été faits dans les élevages de porcs, de volailles et de lapins dont les tonnages de matière active sont passés respectivement de 652 à 235 tonnes pour le porc entre 1999 et 2015, de 221 à 139 tonnes chez les volailles et de 75,4 à 53 chez le lapin. En revanche, la consommation n'a que peu baissé chez les bovins et les carnivores domestiques, passant de 169 à 152 tonnes chez les bovins et de 16 à 15 tonnes chez les carnivores.

À côté de la réduction globale des quantités d'antibiotiques consommées, le plan Ecoantibio s'intéresse à la maîtrise de l'usage des antibiotiques critiques autorisés en médecine vétérinaire. Deux familles sont particulièrement concernées : les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération. L'arrêté du 1^{er} avril 2016 (Journal Officiel 2016) en restreint considérablement les conditions d'utilisation. Ils sont interdits à titre préventif. Ils peuvent être utilisés à titre curatif, à condition qu'un examen clinique ait été réalisé par le vétérinaire traitant, et qu'il soit accompagné d'un examen de laboratoire indiquant que la souche bactérienne n'est sensible qu'à l'un de ces antibiotiques. Leur usage métaphylactique¹⁰ est possible si le vétérinaire suspecte l'existence d'une maladie présentant un taux de mortalité et/ou de morbidité élevé dont le traitement précoce est nécessaire pour éviter l'extension aux autres animaux. Là encore, le vétérinaire doit justifier le traitement par un examen clinique et sur la base d'une autopsie. Le traitement ne peut excéder un mois.

10 Application systématique de mesures médicales à la totalité d'un groupe de sujets, présumés sains mais soumis à un risque certain, ou comportant déjà quelques cas cliniques d'une maladie.

Les filières de production avaient d'ailleurs anticipé cette contrainte réglementaire puisque l'utilisation des antibiotiques critiques avait beaucoup baissé ces dernières années. Les fluoroquinolones peuvent être utilisées par voie orale ou injectable. Par voie orale, elles ne sont utilisées que chez les volailles, le veau et les animaux de compagnie. Leur consommation est en baisse constante depuis 2011. Par voie injectable, la baisse est moins sensible. Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont utilisées par voie intramammaire chez la vache et par voie intramusculaire dans toutes les espèces. La voie orale n'est pas autorisée, ce qui limite les volumes distribués. Là encore, la diminution est importante entre 2013 et 2014, de l'ordre de 12%, toutes espèces confondues, un effort tout particulier ayant été fait chez le porc.

Le suivi des consommations est une étape indispensable pour évaluer les progrès ou les régressions. Il doit permettre l'expression des quantités consommées selon un critère pertinent, prenant en compte non seulement les tonnages, mais aussi le poids vif traité et l'efficacité attendue du traitement : il est évident que traiter avec une tétracycline nécessitera beaucoup plus d'antibiotique que si on administre une fluoroquinolone, puisque dans le premier cas la posologie est de l'ordre de 40 mg/kg de poids vif et par jour pendant 5 jours, contre une seule administration de 8 mg/kg dans le second. Mais si le raisonnement se fonde sur les tonnages, on risque de privilégier les antibiotiques critiques ce qui est évidemment contraire à l'effet recherché.

Plusieurs modes d'expression de la consommation peuvent être utilisés. Nous en avons retenu deux : l'Animal Defined Daily Dose (ADDD) et l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) (Jenses et al 2011 ; Anses 2016). L'ADDD est définie comme la dose moyenne quotidienne pour un médicament utilisé dans son indication principale pour un poids standard. Elle permet de comparer les utilisations selon l'âge des animaux et les indications. L'ALEA est obtenu en divisant le poids vif traité dans une espèce (WAT pour Weight Animal Treated) par la masse d'animaux potentiellement traitables (WAP pour Weight Animal Potentially treatable). Cet indicateur est corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale et constitue un indicateur objectif de l'exposition aux antibiotiques. Lorsque l'on compare les données de différents pays, il est important de vérifier que l'on utilise le même indicateur. La plupart des pays européens se sont engagés dans ce type de démarche, les danois ayant été pilotes en la matière (Jensen et al 2011)

2. Suivre l'évolution de la résistance

Toutes les mesures mises en place sont pleinement justifiées par l'évolution rapide de la situation des résistances chez l'animal comme chez l'homme, avec deux cibles particulières : des bactéries, l'une à Gram négatif, à savoir *Escherichia coli* et l'autre à Gram positif, *Staphylococcus aureus*.

Escherichia coli et d'une façon générale les entérobactéries (salmonelles, Klebsiella, Enterobacter, Proteus...) deviennent progressivement résistantes à toutes les bêta-lactamines, une famille d'antibiotiques qui n'a cessé de s'enrichir en molécules de plus en plus actives, avec apparition de souches résistantes aux bêta-lactamines à spectre élargi et même aux molécules de dernier recours, les carbapénèmes.

Il n'est pas rare d'isoler des souches BLSE (productrices de bêta-lactamases à spectre élargi), chez les volailles, mais elles ont également été trouvées dans la flore fécale de veaux de boucherie (Haenni et al 2014) : dans une enquête portant sur 491 veaux, la prévalence des souches BLSE est de 29,4%, conduisant les auteurs à conclure que le veau est un réservoir majeur de BLSE chez les animaux d'élevage. Pire encore, des auteurs allemands ont isolé pour la première fois en 2012 un colibacille produisant le gène VIM-1 générateur d'une carbapénémase,

élevant encore le niveau de la résistance aux bêtalactamines à la molécule de recours utilisée face aux BLSE (Fischer et al 2012). Des investigations complémentaires ont montré que ce problème était en fait émergent dans de nombreux pays du monde.

Staphylococcus aureus induit des infections très diverses, en particulier des mammites et des arthrites. Il provoque aussi de graves affections chez l'homme. Initialement sensible à la plupart des antibiotiques ciblant les bactéries à Gram positif, cette bactérie est progressivement devenue résistante aux molécules nouvellement introduites, par le biais de mécanismes nombreux et variés. Une des dernières molécules en date conduit à l'émergence de souches résistantes à la méticilline (SARM), par l'acquisition de la cassette de résistance SCCmec porteuse du gène *mecA*, qui ont massivement diffusé en milieu hospitalier. Chez les animaux, des souches de SARM ont été isolées sur du lait de mammite chez la vache laitière et dans de nombreuses autres espèces ; chez le porc, un clone très particulier est régulièrement retrouvé en Europe, avec une prévalence très variable selon les pays. D'après une enquête européenne réalisée en 2008, ce SARM ST398 était beaucoup plus répandu en Espagne, en Allemagne, en Belgique, en Espagne et en Italie qu'en France, avec des prévalences respectives de 46, 43,5, 35,9, 34,9% pour les 4 premiers. En France, elle était de 1,9% et 2,7% selon que les élevages sont naisseurs-engraisseurs ou engraisseurs (Madec et Haenni 2010). La prévalence augmente à l'abattoir, du fait des regroupements et mélanges d'animaux qui facilitent les contacts. En France, ces SARM sont également résistants aux tétracyclines, mais restent sensibles à d'autres familles d'antibiotiques, en particulier aux fluoroquinolones. Chez le porc, les SARM font l'objet d'un portage asymptomatique¹¹, mais ils peuvent contaminer la poussière et sont donc très persistants dans les élevages. Ils peuvent occasionner des troubles chez l'homme, mais avec une très faible prévalence, les travailleurs de la filière étant les premiers exposés.

Le cas de la colistine mérite une mention particulière. Elle appartient à la famille des polymyxines, longtemps considérées comme n'induisant que très difficilement l'apparition de bactéries résistantes car la résistance n'était transmise que par voie chromosomique. Elle est utilisée en médecine vétérinaire par voie orale depuis des décennies dans le traitement et la prévention des infections digestives, en particulier chez le porcelet, le veau et les volailles. Par voie parentérale, elle est très toxique pour le rein et pour cette raison était très peu utilisée en médecine humaine jusqu'à ces dernières années. Du fait de l'apparition d'entérobactéries BLSE, elle constitue le dernier recours pour traiter ces infections. Les résistances ont été pendant longtemps considérées comme négligeables, mais elles suscitent depuis peu de graves inquiétudes car un gène mobile de résistance (*mcr-1*) facilement transmissible a récemment été découvert en Chine (Liu et al 2016). C'est à l'occasion d'un travail de surveillance de routine sur la résistance de souches commensales d'*Escherichia coli* isolées à partir de denrées alimentaires d'origine animale que ce gène *mcr-1* a été identifié. Il est depuis recherché activement dans le monde entier. Des études rétrospectives indiquent que des *E. coli mcr-1* ont été identifiés un peu partout : en France, en Allemagne, en Belgique, en Suisse, au Vietnam, au Japon.

En France, une étude de l'ANSES portant sur 517 souches isolées entre 2005 et 2014 sur des veaux diarrhéiques et provenant de 97 exploitations différentes montre que 21% d'entre elles étaient porteuses du gène *mcr-1*, le premier isolat datant de 2005. Certains de ces isolats étaient portés par un grand plasmide, porteur aussi d'autres gènes de résistance : *bla_{CTX-M-1}*, ainsi que des gènes de résistance aux sulfamides et aux tétracyclines. L'usage des autres antibiotiques

¹¹ Le portage asymptomatique est une infection inapparente dans laquelle la bactérie est présente dans un organisme sans provoquer de symptôme.

peut donc indirectement faciliter la sélection de souches *mcr-I*, alors que le recours à la colistine favorise la sélection des souches BLSE (Haenni et al 2016).

Les souches belges ont été isolées sur des veaux et des porcelets, les souches allemandes sur le porc et chez l'homme, la souche humaine étant aussi résistante aux carbapénèmes alors que les souches porcines sont seulement BLSE. En Suisse, une souche isolée sur un patient de 83 ans s'est avérée également résistante aux carbapénèmes, au chloramphénicol, au florfénicol et au co-trimoxazole, faisant dire aux auteurs qu'il s'agit « de la dernière étape sur le chemin de la panrésistance des Enterobactériacae » (Poirel et al 2016).

La situation donc doit être considérée comme vraiment grave, et conduira sans doute dans un proche avenir à inscrire la colistine dans la liste des antibiotiques critiques. Les autorités françaises exigent déjà une stricte restriction de son usage. L'Union Européenne exige que l'utilisation ne dépasse pas 5 mg par kg d'animal, ce qui représente une réduction de 16% sur les conditions d'utilisation françaises qui correspondent actuellement à 5,8 mg par kg. Il faut cependant remarquer que malgré l'émergence de ce plasmide, la colistine reste très efficace par voie orale dans le contrôle des infections digestives des jeunes animaux. L'impact réel de cette découverte n'est pas encore vraiment connu. Il est par contre indispensable de limiter son utilisation et de respecter plus que jamais son usage raisonné.

3. Respecter de bonnes pratiques thérapeutiques

S'il est inconcevable de renoncer à traiter les animaux malades, pour des raisons de santé des animaux et de bien-être animal, de santé humaine et aussi pour des motifs économiques, il est indispensable de respecter des règles de bonnes pratiques.

Des protocoles thérapeutiques ont été élaborés par les organisations professionnelles vétérinaires afin d'harmoniser les décisions des praticiens et d'orienter leurs choix pour traiter en 1^{ère} ou 2^{ème} intention. En résumé, une importance toute particulière est apportée à la précision du diagnostic qui doit s'appuyer sur un diagnostic clinique et, le cas échéant, nécropsique aussi précoce que possible, pour traiter à bon escient des animaux en début d'infection. Il est en effet bien établi qu'un traitement précoce est indispensable pour éviter les rechutes ou la prolongation du traitement, situation lourde de conséquences en termes de sélection de bactéries résistantes. Chez le veau, un travail récent fondé sur une infection expérimentale par *Mannheimia haemolytica* a montré qu'un traitement précoce, mis en place quelques heures après l'inoculation, dès la phase d'hyperthermie, alors que l'infection n'avait pas eu le temps de se développer, permettait d'obtenir avec une dose de 2 mg/kg d'une fluoroquinolone, la marbofloxacin, une disparition de l'infection. En revanche, si le traitement est mis en place 35 heures après l'inoculation, une dose de 10 mg/kg ne permet qu'une réduction de la charge bactérienne, sans guérison bactériologique (Lhermie et al 2016). Les deux traitements améliorent l'état des animaux mais les lésions macroscopiques et histologiques persistent sur les animaux traités plus tardivement, ainsi que l'infection sous une forme inapparente qui ne demandera qu'à se réveiller à la première occasion. Ces observations justifient l'usage métaphylactique des antibiotiques, qui permet d'intervenir dans les meilleures conditions sur des groupes d'animaux importants.

Lorsque les infections rechutent, les protocoles thérapeutiques prévoient de choisir le traitement sur la base d'un examen de laboratoire et d'un antibiogramme, en particulier s'il faut recourir à des antibiotiques critiques.

Le schéma thérapeutique doit tenir compte des propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques des molécules, à savoir leur mode d'action en termes de durée et de dépendance à la concentration (antibiotique « temps-dépendant » ou « concentration-dépendant »), qui conditionne le schéma thérapeutique. Dans le premier cas, le traitement doit être prolongé pendant au moins 5 jours, parfois davantage. Dans le second, une seule administration d'une dose élevée peut suffire pour guérir l'animal. Le résumé des caractéristiques du produit qui décrit, entre autres, le schéma posologique, tient compte de ces facteurs qui sont établis dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Dans tous les cas, le respect de la dose et de la durée de traitement sont essentiels à sa réussite tout en limitant le risque de résistance. En effet, l'arrêt prématuré du traitement ne permet pas d'obtenir la guérison bactériologique ; à l'inverse, sa durée excessive exerce de façon prolongée la pression de sélection et fait totalement disparaître la flore sensible, qui ne peut plus par la suite recoloniser le milieu au détriment des souches résistantes, ce qui est rendu possible par le fait que ces dernières sont pénalisées par les éléments génétiques supplémentaires qui ont été acquis (Levy 1998).

Enfin, la qualité de la préparation est capitale : dans la mesure où la dose et la durée d'administration sont essentielles à la réussite d'un traitement, les médicaments de composition mal définies apparaissent comme particulièrement dangereux. C'est la raison pour laquelle les garanties apportées par le dossier qualité de l'AMM sont aussi importantes.

4. Conséquences des traitements sur l'environnement

Le large usage fait des antibiotiques en médecine vétérinaire, mais aussi en médecine humaine, conduit évidemment à s'interroger sur l'impact des effluents sur l'environnement. Le sujet est très complexe car il faut prendre en compte à la fois l'impact direct des résidus d'antibiotiques sur la microflore du sol et de l'eau, le devenir des gènes de résistance et l'effet des traitements des effluents sur la réduction de la résistance. À ce jour se posent de nombreuses questions, mais elles restent pour la plupart encore sans réponse. Ce qui est certain, c'est que des bactéries résistantes d'origine humaine et animale sont régulièrement isolées dans l'environnement.

L'impact des résidus est controversé, car la dilution est très importante. C'est en particulier le cas dans l'eau. Il dépend évidemment de la dose, mais aussi de la stabilité de la molécule. Les données les plus précises portent sur les antibiotiques critiques qui suscitent les inquiétudes les plus vives. C'est ainsi qu'une étude britannique portant sur 103 fermes laitières (Randall et al 2014), établit que les résidus de cefquinome, un antibiotique largement utilisé dans le traitement préventif et curatif des mammites bovines, trouvés dans le sol et les laits écartés de la consommation sont significativement associés avec des colibacilles BLSE porteurs du gène codant l'enzyme CTX M (céfotaximase Munich). Il faut cependant souligner que, dans ce cas, le substrat est le lait retiré de la consommation et que la concentration en résidus est évidemment très supérieure à celle des eaux de surface. Il n'en reste pas moins que les traitements peuvent avoir un impact sur l'environnement.

Si l'effet des résidus semble limité, il n'en est pas de même pour les bactéries résistantes présentes dans les effluents d'élevage. Il est donc important de connaître l'effet de leurs traitements sur la charge microbienne et par voie de conséquence, sur la présence de bactéries résistantes. Le stockage a peu d'effet sur la teneur en gènes de résistance. Le compostage, au cours duquel la température du milieu est significativement augmentée, est plus efficace. La

méthanisation aurait aussi un impact positif dans certaines conditions de réalisation (Pourcher 2016).

Les données sur ces sujets complexes sont encore peu nombreuses. On sait cependant que des bactéries pathogènes résistantes se retrouvent avec une certaine régularité dans les rivières des régions d'élevage, y compris des colibacilles BLSE (Baron *et al* 2015). Une étude complexe réalisée sur l'estuaire de la Seine montre que le nombre de bactéries résistantes d'origine hospitalière décroît le long du continuum au profit de souches mieux adaptées à l'environnement. La recherche des résidus d'antibiotiques indique que seules les molécules les plus stables sont retrouvées : fluoroquinolones, sulfamides, macrolides, mais à des doses très inférieures aux concentrations minimales inhibitrices (Petit et Berthe 2014). Les sédiments exposés de façon chronique à un apport de bactéries antibiorésistantes sont considérés comme particulièrement vulnérables.

Ce raisonnement et les inquiétudes qu'il suscite doit aussi s'appliquer aux effluents des communautés humaines, en particulier des hôpitaux et des maisons de retraite, où l'utilisation des antibiotiques est massive et prolongée et une attention toute particulière doit être portée aux piscicultures et à leurs effluents.

Conclusions

La montée en puissance inéluctable et alarmante de l'antibiorésistance a conduit à une prise de conscience des milieux médicaux, maintenant bien acquise, aussi bien en médecine humaine qu'en santé animale. Elle permet d'espérer une meilleure gestion de l'usage des antibiotiques. En élevage, la meilleure alternative réside dans le respect des bonnes conditions d'entretien des animaux et le recours massif à la vaccination. Il est indispensable de suivre l'évolution des consommations et des pratiques et de les encadrer par une réglementation adaptée dépassant largement le cadre national. Une meilleure connaissance du devenir des bactéries résistantes dans l'environnement apparaît aujourd'hui indispensable pour évaluer un risque particulièrement préoccupant. Les progrès de la science sont rapides et multidirectionnels. Les pistes sont nombreuses (Patey *et al* 2016) : utilisation de ciseaux moléculaires (type CRISPR-Cas9) pour supprimer les régions génomiques responsables de la résistance, recherche d'inhibiteurs des enzymes altérant les antibiotiques, carbapénémases par exemple, emploi de bactériophages adaptés à la reconnaissance de la paroi des bactéries pathogènes, recherche de nouveaux antibiotiques naturels existant dans différents milieux, exploration des possibilités offertes par les peptides antimicrobiens (PAM), brouillage de la communication bactérienne, l'emploi de moyen de lutte simultanés (e.g. anticorps associé à un antibiotique), mise à profit du cannibalisme bactérien, mise en culture de bactéries non cultivables potentiellement productrices de nouveaux antibiotiques,... Il faut cependant bien avoir conscience que si des alternatives médicales sont mises au point, il est peu probable que les animaux puissent en bénéficier : elles seront réservées en priorité à la médecine humaine.

Références

- Acar J et Moulin G. (2012). Antimicrobial resistance : a complex issue. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, **31**, (1), 23-31.
- ANSES. (2016). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel.

- Baron S, Jouy E, Larvor E, Balan O, Kempf I. (2015). Antibiorésistance en eaux de rivière : premiers résultats dans le nord ouest de la France. *Document Anses : antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement*. Pp 10-11.
- Bories G, Louisot P. (1998). Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale. La Documentation Française. 36 pages.
- Davies J, Davies D. (2010). Origin and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **74**, (3), 417-433.
- Fischer J, Rodriguez I, Schmogger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. (2012). *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dks108, 1793-1795.
- Gulberg E, Cao S, Berg O.G, Ilbäck C, Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. **E**, (7), e1002158.
- Haenni M., Châtre P, Métayer V, [Bour M](#), [Signal E](#), [Madec JY](#), [Gay E](#). (2014). Comparative prevalence and characterization of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dominant versus subdominant enteric flora in veal calves at slaughterhouse, France. *Vet Microbiol.*, **171**, (3-4), 321-327.
- Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Châtre P, Saras E, Métayer V, Dumoulin R, Nordmann P, Madec JY. (2016). Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *The Lancet Infectious Diseases*. **16**, (3), 281-282.
- Jensen VF, Emborg HD, Aarestrup FM. (2011). Indications and patterns of therapeutic use of antibiologic agents in the Danish pig production from 2002 to 2008. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. Version of Record online: 12 MAY 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2011.01291.
- Journal officiel de la république française. (2016). Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique.
- Levy S. 1998. The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*. (3), 46-53.
- Lhermie G, Ferran A, Assié S, Cassard H, El Garch F, Schneider M, Woerhle F, Pacalin D, Delverdier M, Bousquet-Mélou A, Meyer G. 2016. Impact of Timing and Dosage of a Fluoroquinolone Treatment on the Microbiological, Pathological and Clinical Outcomes of Calves Challenged with *Mannheimia haemolytica*. *Frontiers in Microbiology*, **7**, article 237, 12 pages.
- Liu Yi-Yun, Wang Yang, Walsh TR, Yi, Ling-Xian, Zhang Rong, Spencer J, Doi Yohei, Tian Guobao, Dong Baolei, Huang Xianhui, Yu Lin-Feng, Gu Danxia, Ren [Hongwei](#), Chen [Xiaojie](#), Lv [Luchao](#), He [Dandan](#), Zhou [Hongwei](#), Liang [Zisen](#), Liu [Jian-Hua](#). (2016). [Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China : a microbiological and molecular biological study](#). *The Lancet Infectious Diseases*. **16**, (2), 161-168.
- Madec JY, Haenni M. (2010). Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) chez les animaux en France : prévalence et résistances associées. *Bull. Acad. Vét. France*. **163**, 275-280.
- Petit E, Berthe T. (2014). Vulnérabilité et résilience des eaux à la contamination par les antibiotiques et les bactéries antibiorésistantes d'origine hospitalière : l'apport du projet FLASH. *Hygiènes*, **22**, (4), 93-99.
- Poirel L, Kieffer N, Liassine N, Thanh D, Nordmann P. (2016). Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *The Lancet Infectious Diseases*. **16**, (3), 281.

Pourcher AM. (2016) Devenir des bactéries résistantes et des gènes de résistance aux antibiotiques au cours du compostage et de la méthanisation des effluents d'élevages. In « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer ». Séance thématique penta-académique du 15 juin 2016.

[Randall L](#), [Heinrich K](#), [Horton R](#), [Brunton L](#), [Sharman M](#), [Bailey-Horne V](#), Sharma M, McLaren I, [Coldham N](#), [Teale C](#), [Jones J](#). (2014) Detection of antibiotic residues and association of cefquinome residues with the occurrence of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing bacteria in waste milk samples from dairy farms in England and Wales in 2011. *Res Vet Sci.* **96**, (1), 15-24.

Patey O, Bulet Ph, Philippon A, Naas Th, Dortet L, Bikard D. « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer ! ». Séance thématique penta-académique. Juin 2016.

Stockwell VO, Duffy B. (2012). Use of antibiotics in plant agriculture. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, **31**, (1), 199-210.

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