

# Antibiorésistance chez l'animal en France : quels résultats ?

Jean-Yves MADEC

Anses Laboratoire de Lyon, 31 avenue Tony Garnier, 69007, Lyon, France

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

■ La résistance aux antibiotiques (antibiorésistance) pourrait remettre en cause les avancées médicales dans la prise en charge des infections bactériennes humaines. Les antibiotiques sont également utilisés chez les animaux, inscrivant de fait ce sujet dans une préoccupation globale, dite d'une seule santé (One Health). Les efforts récents de la médecine vétérinaire en France ont significativement contribué à diminuer l'antibiorésistance dans le secteur animal.

## Introduction

La médecine humaine utilise des antibiotiques, la médecine vétérinaire aussi. En 2020, en France, 628 tonnes pour la première, 415 tonnes pour la seconde. Rien d'anormal puisque les infections bactériennes affectent les animaux comme l'Homme. Pourtant, le sujet ne se résume pas au simple constat d'un exercice partagé de la médecine. Il a dans le passé cristallisé les tensions entre les deux professions, les uns reprochant aux autres d'être les contributeurs principaux à ce fléau qu'est la résistance aux antibiotiques, ou antibiorésistance. Le problème est loin d'être neuf car l'antibiorésistance acquise – par opposition à l'antibiorésistance naturelle – est connue depuis que nous utilisons massivement ces molécules, en gros depuis l'après-guerre. En revanche, sur cette question, les secteurs humains et vétérinaires diffèrent parfois largement ; une compréhension mutuelle des enjeux est donc essentielle. Ensuite, il faut agir ensemble. Car chaque profession a des efforts à faire. À ce titre, à la faveur des deux plans ministériels Ecoantibio (Ministère de

l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, 2016 ; Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, 2017), les dix années 2012-2021 ont constitué une étape charnière de prise de conscience et de rapprochement constructif des deux médecines sur le sujet des antibiotiques. C'est désormais la voie à suivre, dans l'approche moderne de la santé unique (ou « One Health ») et avec l'objectif de préserver ce bien commun que sont les antibiotiques, déjà pour nous-mêmes, et *a fortiori* pour les générations futures.

## 1. Problématique de l'antibiorésistance

### ■ 1.1. Histoire des antibiotiques

Les antibiotiques sont largement associés à la révolution médicale du  $xx^e$  siècle. On parle du « miracle antibiotique ». Les premiers antibiotiques sont des substances naturelles tandis que d'autres antibiotiques ont été obtenus par semi-synthèse ou synthèse complète (voir encadré). Les efforts

de recherche ont d'abord consisté à rechercher des antibiotiques en testant des milliers de micro-organismes (champignons ou bactéries) susceptibles d'en produire spontanément. Puis la synthèse chimique a pris le relais, afin de créer des médicaments plus performants. Au  $xix^e$  siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres. Mais c'est à partir des années 1900 que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses. À cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on ne dispose de traitements efficaces. La microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes.

Par la suite, l'émergence de la résistance du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) à la pénicilline a signé le début d'une (très) longue course-poursuite entre nouvel antibiotique et bactérie antibiorésistante. Cet âge d'or d'une innovation pharmaceutique florissante enchaînant

**Encadré. Quelques étapes historiques de l'usage des antibiotiques.**

En 1910, Paul Ehrlich, un médecin allemand qui travaille sur les sels d'arsenic, met au point une molécule efficace, le Salvarsan®, qui devient le traitement anti-syphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline.

Ehrlich s'intéresse aussi aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Cette piste est suivie par Gerhard Domagk, en Allemagne, qui démontre en 1935 l'efficacité antibactérienne du Prontosil®, dont le principe actif est le sulfanilamide. Plusieurs centaines de molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur. Jusqu'aux années 1940, les sulfamides règnent en maîtres sur l'antibiothérapie.

En 1939, le biologiste français René Dubos isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber les bactéries à Gram positif.

On retient le plus souvent les travaux d'Alexander Fleming, un bactériologiste britannique qui, en rentrant de vacances en 1927, observe qu'un champignon (*Penicillium notatum*) s'est développé par hasard dans une culture de staphylocoques et qu'il en a bloqué la croissance. Cette constatation n'est pas totalement nouvelle (travaux de Duchesne et Tiberio), mais ce n'est qu'en 1940 qu'Howard Florey et Ernst Boris Chain réussissent à isoler la substance responsable, la pénicilline. Celle-ci montre une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'Homme sont concluants, mais les médecins disposent de trop petites quantités pour que son usage se répande.

La production industrielle de la pénicilline démarrera aux États-Unis, par la mise en culture du champignon *Penicillium chrysogenum*, qui produit deux cents fois plus de pénicilline que *P. notatum*. Elle devient un médicament essentiel pendant la deuxième guerre mondiale, rapidement suivi par d'autres antibiotiques découverts après la guerre (tétracycline, chloramphénicol...).

Fleming, Florey et Chain reçoivent le prix Nobel de médecine en 1945 pour leurs travaux sur la pénicilline.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) estime que les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans.

les découvertes de nouvelles familles d'antibiotiques s'est poursuivi jusqu'au début des années 2000. L'investissement industriel sur les antibiotiques s'est ensuite ralenti, au profit du développement de molécules plus rentables, notamment pour le traitement de maladies chroniques. Depuis, l'histoire médicale se trouve confrontée à l'équation complexe d'une augmentation de la prévalence des infections à bactéries multi-résistantes et au tarissement des solutions thérapeutiques pour y répondre.

## ■ 1.2. Place de l'antibiothérapie en médecine vétérinaire, similitudes et différences avec la médecine humaine

L'histoire de l'antibiothérapie en médecine vétérinaire est moins documentée qu'en médecine humaine mais il est clair que les vétérinaires ont bénéficié de cette formidable avancée thérapeutique. En France, Jean-Pierre Marty en situerait le début en 1948 dans son

ouvrage « La pénicilline : ses possibilités d'application en thérapeutique vétérinaire », dans lequel il indiquait : « *il ne fait pas de doute que dans un proche avenir notre profession pourra bénéficier de toute une gamme d'agents antibiotiques qui modifieront les conceptions classiques de la thérapeutique anti-infectieuse* ». Toutefois, contrairement à la médecine humaine, ce ne sont pas les problèmes d'antibiorésistance qui ont été un moteur de l'innovation en antibiothérapie dans le secteur animal.

### a. Enseignements de l'histoire du staphylocoque doré résistant à la méticilline

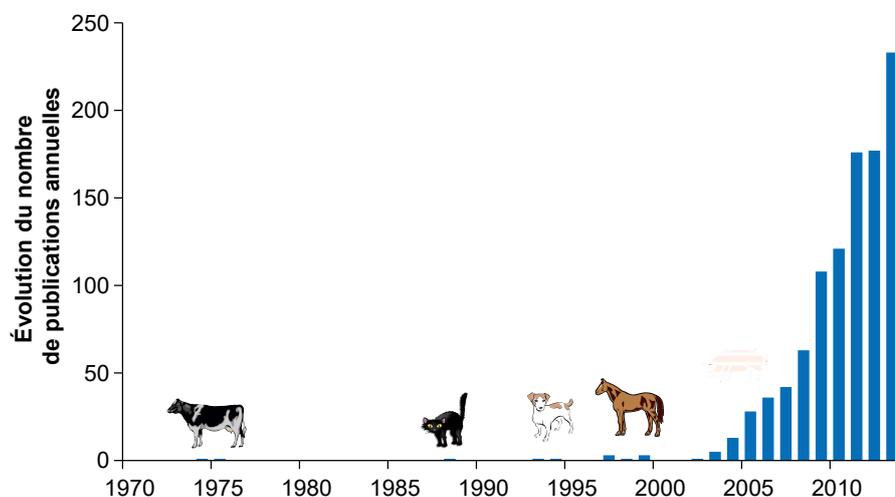
Un exemple illustrant les différentes dynamiques entre les deux médecines est celui du staphylocoque doré. C'est en 1961 que l'arrivée de la méticilline apparaît comme une solution face aux *S. aureus* devenus résistants à la pénicilline chez l'Homme, malheureusement de courte durée avec l'émergence des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) en 1962. Depuis cette époque, le SARM est considéré comme l'un des

pathogènes multi-résistants les plus problématiques en médecine humaine (Lee *et al.*, 2018).

Dans le secteur vétérinaire, le point notable est que la première identification d'un SARM animal l'a été en 1972, à l'origine d'une mammite bovine restée anecdotique en Belgique, et donc environ dix ans après la même description chez l'Homme (Devriese *et al.*, 1972). Plus globalement, entre les années 1960 et 2000, le SARM est resté un sujet parfaitement mineur en médecine vétérinaire, avec des descriptions sporadiques chez le chat dans les années 80, puis chez le chien et le cheval (figure 1).

Dans le même temps, le SARM monopolise les débats de l'antibiorésistance en médecine humaine, où il est à l'origine d'échecs thérapeutiques en série. Ce n'est véritablement qu'au début des années 2000 que la transmission du SARM du porc à l'Homme par contact professionnel a porté subitement un éclairage majeur sur le réservoir animal de cette antibiorésistance (figure 1). En effet, en juillet 2004, le Professeur Andréas Voss du Centre médical de l'Université Radboud de Nimègue aux Pays-Bas admet à l'hôpital une jeune enfant âgée de six mois pour une chirurgie cardiaque visant à prendre en charge une malformation congénitale. Comme une infection à *S. aureus* post-chirurgicale aurait été problématique, le Professeur Voss a, par précaution, recherché la présence de cette bactérie chez l'enfant, et a trouvé que cette petite fille était porteuse d'un SARM. En revanche, le Professeur Voss n'avait jamais identifié ce SARM auparavant. Il ne ressemblait à aucun autre SARM hospitalier connu, on ne pouvait pas lui attribuer un « type », il l'a donc baptisé « SARM non typable ». Puis, d'autres patients hospitalisés se sont progressivement révélés porteurs de ce même SARM, également non typable. Il s'est avéré que tous ces patients avaient un lien plus ou moins direct avec la filière porcine (Voss *et al.*, 2005). L'enfant mentionnée ci-dessus était elle-même la fille d'un couple d'éleveurs de porcs. Des travaux français menés par l'équipe du Professeur Antoine Andremont avaient d'ailleurs déjà démontré dans

**Figure 1.** Évolution du nombre de publications annuelles associant SARM et animal (source : PubMed). Contrairement à la situation en médecine humaine, le SARM d'origine animale n'est devenu une préoccupation qu'au début des années 2000, lorsque le passage à l'Homme a été démontré à partir du porc (Pays-Bas, Danemark).



les années 2000 que le porc hébergeait le staphylocoque doré (Armand-Lefevre *et al.*, 2005). Et que la colonisation nasale des éleveurs de porc par les staphylocoques dorés était supérieure à celle du groupe témoin.

Cet épisode a créé en Europe une crise sans précédent, tant médicale que politique, montrant que le SARM existait bien chez l'animal et pouvait se transmettre par exposition professionnelle (de Neeling *et al.*, 2007 ; Khanna *et al.*, 2008 ; van Belkum *et al.*, 2008 ; van Rijen *et al.*, 2008 ; Wulf *et al.*, 2008). Même si au plan médical, les situations liées au SARM chez l'Homme et chez le porc sont largement différentes (le SARM est souvent pathogène chez l'Homme alors qu'il s'agit d'un portage inapparent chez le porc), cette crise a subitement conduit la profession vétérinaire à prendre en compte (davantage qu'elle ne le faisait) l'enjeu de l'antibiorésistance dans ses pratiques. Et donc avec un décalage de près de 40 ans par rapport aux médecins.

### b. Les spécificités de l'antibiothérapie vétérinaire

Si les antibiotiques sont utilisés dans les deux médecines, ce simple constat conduit souvent à des parallèles trop rapides sur leurs conditions d'emploi. Notamment par les médecins qui font la comparaison avec leur propre exercice.

En effet, contrairement à la situation chez l'Homme, la médecine vétérinaire est principalement collective, et non individuelle. Les poulets de chair sont élevés en lots de plusieurs milliers d'individus dans le même bâtiment. L'administration des antibiotiques se fait par voie orale dans l'eau de boisson. Et le traitement est souvent métaglyactique, c'est-à-dire que l'ensemble du lot d'animaux doit être traité à partir du moment où une fraction d'entre eux est malade. Ceci ne vaut évidemment pas pour les animaux de compagnie, les chevaux et certaines situations en élevage d'animaux de rente, qui s'apparentent davantage à la médecine humaine « en ville », c'est-à-dire hors établissements de soins. Dans ces cas seulement, on peut anticiper une certaine analogie entre les deux médecines dans les solutions et leviers pour maîtriser l'usage des antibiotiques.

Également, l'essentiel de l'antibiothérapie, qui concerne les animaux de production, se pratique sur des individus jeunes (donc immunocompétents) puisque la durée de vie économique de ces animaux est bien inférieure à celle de leur espèce. De surcroît, le vétérinaire soigne de nombreuses espèces animales, et l'arsenal antibiotique est parfois très limité pour certaines d'entre elles. Autre différence, les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des antibiotiques vétérinaires

comportent un volet démontrant l'absence d'écotoxicité, volet qui n'existe pas dans les dossiers d'AMM en médecine humaine. Par ailleurs, la réglementation prévoit un délai d'attente entre la dernière antibiothérapie et l'abattage de l'animal, ce qui constitue un paramètre majeur pour protéger les consommateurs des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires. Enfin, rappelons que l'usage des antibiotiques à des fins de « promotion de croissance » est interdit en Europe depuis le 1er janvier 2006 (Union, 2003).

## ■ 1.3. Sélection et transmission de l'antibiorésistance

### a. Sélection de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est la propriété d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. Elle peut s'exprimer par une simple persistance de la bactérie dans un milieu enrichi en antibiotiques. Dans d'autres cas, la bactérie peut continuer de se diviser activement, y compris au même rythme qu'en l'absence d'antibiotique. Le principal enjeu lié à l'antibiorésistance réside donc dans la difficulté à aider efficacement l'organisme à éliminer la bactérie responsable de l'infection. Plus généralement, l'antibiorésistance est une cause importante d'échecs thérapeutiques dans les maladies d'origines bactériennes.

Si une bactérie résiste à l'action d'un antibiotique, c'est qu'elle dispose de mécanismes le lui permettant (Blair *et al.*, 2015). Ceux-ci diffèrent selon l'antibiotique et la bactérie car, vis-à-vis d'un antibiotique donné, toutes les espèces bactériennes ne mettent pas en œuvre la même riposte. Également, une bactérie est capable de déployer plusieurs mécanismes de résistance à la fois. Trois grandes modalités d'antibiorésistance peuvent être décrites. La première concerne les mécanismes qui empêchent l'antibiotique de pénétrer dans la bactérie, ou qui lui permettent d'en sortir. Ils se localisent au niveau de la paroi bactérienne, qui devient imperméable, ou qui peut disposer de structures membranaires, appelées pompes d'efflux, qui assurent l'expulsion des antibiotiques. La seconde porte sur

la destruction ou la modification de l'antibiotique après son entrée dans le cytoplasme bactérien. Cette grande famille de mécanismes repose sur la production d'enzymes qui, par exemple, hydrolysent l'antibiotique. Enfin, la troisième s'adresse aux antibiotiques dont le site d'action au sein de la bactérie a été suffisamment modifié pour l'empêcher d'être efficace, on parle de mécanisme par modification de cible.

À noter qu'une bactérie peut résister à un antibiotique en utilisant un mécanisme prédominant. Par exemple, lorsque la bactérie *Escherichia coli* résiste à l'action des bêta-lactamines, elle le fait principalement par hydrolyse enzymatique, c'est-à-dire en synthétisant des bêta-lactamases (nom donné aux enzymes qui hydrolysent les bêta-lactamines). Mais la même bactérie *E. coli* peut à la fois synthétiser des bêta-lactamases tout en mettant en œuvre un mécanisme d'imperméabilité membranaire. Il peut ainsi en résulter des niveaux très variables de résistance aux bêta-lactamines d'une souche d'*E. coli* à l'autre, en fonction de la nature et du nombre de mécanismes mis en jeu.

Pour autant, l'hydrolyse enzymatique n'est pas le mécanisme prédominant de résistance aux bêta-lactamines chez toutes les bactéries. Par exemple, le staphylocoque doré cité précédemment peut produire des bêta-lactamases (pénicillinases), et donc mettre en jeu un mécanisme d'hydrolyse enzymatique pour résister à l'action de la pénicilline. En revanche, il devient parfois résistant à tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, non pas par hydrolyse enzymatique mais par l'acquisition d'une protéine membranaire particulière (nommée PBP2A) qui présente une modification de l'affinité vis-à-vis de ces molécules (modification de cible). La présence de cette PBP2A confère ce que l'on appelle la « résistance à la méticilline » (*S. aureus* résistant à la méticilline, ou SARM), citée précédemment (Peacock and Paterson, 2015).

### b. Transmission de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance se transmet, c'est l'une de ses principales caractéristiques. Une conséquence importante est que

l'usage d'un antibiotique, non seulement sélectionne l'antibiorésistance chez la population bactérienne hébergée par le patient ou l'animal traité, mais peut conduire à la présence de bactéries résistantes à distance du lieu de sélection. Notamment, des individus peuvent héberger des bactéries antibiorésistantes sans avoir été exposés aux antibiotiques. C'est l'un des enjeux majeurs que soulève la problématique de l'antibiorésistance.

L'antibiorésistance peut se transmettre à plusieurs niveaux, depuis l'échelle moléculaire (flux de gènes) à la transmission de bactéries résistantes entre les animaux, ou entre les animaux et l'Homme (et réciproquement). Pour comprendre les transmissions de l'antibiorésistance aux échelles génétiques et bactériennes, il faut garder en tête que le génome d'une bactérie est en constante évolution. Au sein d'une cellule bactérienne, des gènes de résistance peuvent « sauter » d'un endroit à l'autre du génome, de nombreux mécanismes moléculaires permettant cela. Par exemple, un gène peut être transféré depuis un plasmide – une molécule d'ADN circulaire présente dans le cytoplasme bactérien – vers le chromosome. Un gène peut aussi être copié (dupliqué) et transféré d'un locus chromosomique vers un autre locus chromosomique au sein de la même bactérie, conduisant parfois à des accumulations locales de gènes de résistance sur certaines portions de l'ADN génomique.

Les gènes de résistance peuvent aussi être exportés à l'extérieur de la bactérie. C'est le cas lorsqu'ils sont localisés sur des plasmides qui peuvent se transmettre entre bactéries (Madec et Haenni, 2018). Un mécanisme important permettant ces transferts est la conjugaison bactérienne, c'est-à-dire la formation d'un « pont » physique connectant deux bactéries et assurant le passage de matériel génétique de la bactérie donneuse à la bactérie receveuse. Ces échanges peuvent avoir lieu de manière horizontale entre deux bactéries de la même espèce (*E. coli*, par exemple), mais également entre deux bactéries d'espèces différentes (*E. coli* et *Salmonella enterica*, par

exemple). Globalement, les espèces bactériennes appartenant à la famille des entérobactéries peuvent échanger entre elles des plasmides de résistance. Ces transferts peuvent être étendus aussi à des espèces à Gram négatif n'appartenant pas à la famille des entérobactéries, comme certaines bien connues en médecine canine, telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*.

La conséquence de la transmission plasmidique est la très grande fluidité des échanges, qui conduit à une dissémination efficace des gènes d'antibiorésistance entre bactéries. Les techniques moléculaires (par exemple de séquençage du génome) permettent aujourd'hui de différencier finement les différents types de plasmides qui circulent, et donc d'émettre des hypothèses sur leurs origines et leurs dynamiques de transfert. La connaissance de l'épidémiologie moléculaire des plasmides est une base de compréhension des transferts de l'antibiorésistance entre différents individus ou compartiments des écosystèmes, puisque certains plasmides sont dominants dans le monde animal alors que d'autres sont beaucoup plus prévalents chez l'Homme (Grami *et al.*, 2013 ; Madec *et al.*, 2015 ; Al-Mir *et al.*, 2021).

*A contrario*, lorsque les gènes de résistance sont localisés sur le chromosome bactérien, leur mouvement à l'extérieur de la bactérie est beaucoup plus limité, étant entendu qu'ils doivent d'abord être pris en charge par un élément génétique mobile. Dans le cas d'une résistance chromosomique, la transmission est alors surtout assurée de manière verticale par la division d'une bactérie « mère » en bactéries « filles » présentant la même résistance. On peut observer cette situation lors d'infections nosocomiales au sein d'une clinique vétérinaire, par exemple (Haenni *et al.*, 2012 ; Haenni *et al.*, 2013 ; Haenni *et al.*, 2020). Ce mode de transmission de l'antibiorésistance est souvent lié à la capacité particulière d'un clone – un ensemble de bactéries identiques issues d'une bactérie mère – à persister et disséminer au sein d'un environnement donné (hôpital, famille, élevage). Des pratiques d'hygiène renforcées

permettent en général de maîtriser la situation.

Enfin, il convient de noter que de nombreuses bactéries, telles que les entérobactéries, peuvent à la fois transmettre l'antibiorésistance de façon horizontale (échanges d'éléments génétiques mobiles), mais également verticale par leur capacité de division propre, illustrant la complexité des mécanismes de transmission de l'antibiorésistance aux échelles moléculaire et cellulaire (Massot *et al.*, 2021).

## 2. L'antibiorésistance dans la chaîne alimentaire

### ■ 2.1. Un dispositif de surveillance harmonisé en Europe

#### a. Le rôle des Laboratoires Nationaux de Référence

La stratégie choisie par l'Union européenne et coordonnée par l'Efsa dans la lutte contre l'antibiorésistance animale a pour objectif affiché de protéger le consommateur. Cette stratégie s'intéresse donc naturellement en premier lieu à l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques alimentaires (*Salmonella* et *Campylobacter*), puis par extension à l'antibiorésistance de bactéries indicatrices dans la chaîne alimentaire (*E. coli*, principalement). Les prélèvements sont réalisés au plus proche du stade de la consommation par l'Homme, c'est-à-dire chez des animaux sains à l'abattoir et dans des viandes vendues au détail. Des prélèvements dans les environnements d'élevage sont également réalisés. Cette stratégie relève d'une base réglementaire (Directive Zoonose) et la surveillance s'impose à tous les États Membres. Plusieurs textes d'exécution (décisions) ont été élaborés, en 2003 (2003/99/CE, <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/99/oj>), en 2013 (2013/652/UE, [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2013/652/oj](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2013/652/oj)) et en 2020 (2020/1729/UE, [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2020/1729/oj](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2020/1729/oj)), qui déclinent les évolutions de cette surveillance, en termes de filières animales, d'espèces bactériennes, de rythmes et de volumes, et naturellement de méthodes.

Les Laboratoires Nationaux de Référence pour la Résistance Antimicrobienne (LNR-RA) sont en charge de la mise en œuvre, dans chaque État Membre, de cette surveillance harmonisée. En France, le laboratoire de l'Anses Fougères est LNR-RA depuis décembre 2009, et partage ce mandat avec le laboratoire de l'Anses Ploufragan-Plouzané-Niort, en fonction de l'espèce bactérienne à surveiller. Le LNR-RA anime un réseau de huit laboratoires agréés qui, à réception des échantillons prélevés par les services vétérinaires, réalisent les isolations des différentes bactéries à surveiller. Le LNR-RA réalise les analyses officielles de détermination de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans le cadre du dispositif décrit en figure 2.

#### b. Modalités de surveillance à l'abattoir et dans les viandes

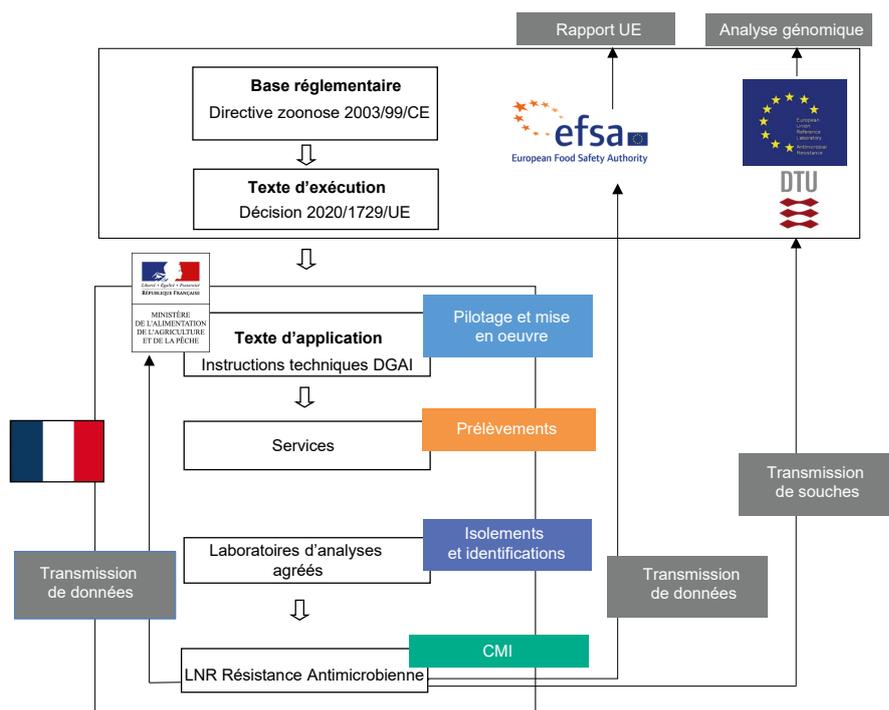
En application des décisions européennes, la surveillance de l'antibiorésistance dans la chaîne alimentaire est organisée alternativement chez les porcs et bovins les années impaires et dans les filières volaille les années paires. Elle porte sur plusieurs combinaisons d'espèces bactériennes/populations

animales productrices d'aliments/stades de production (figure 3).

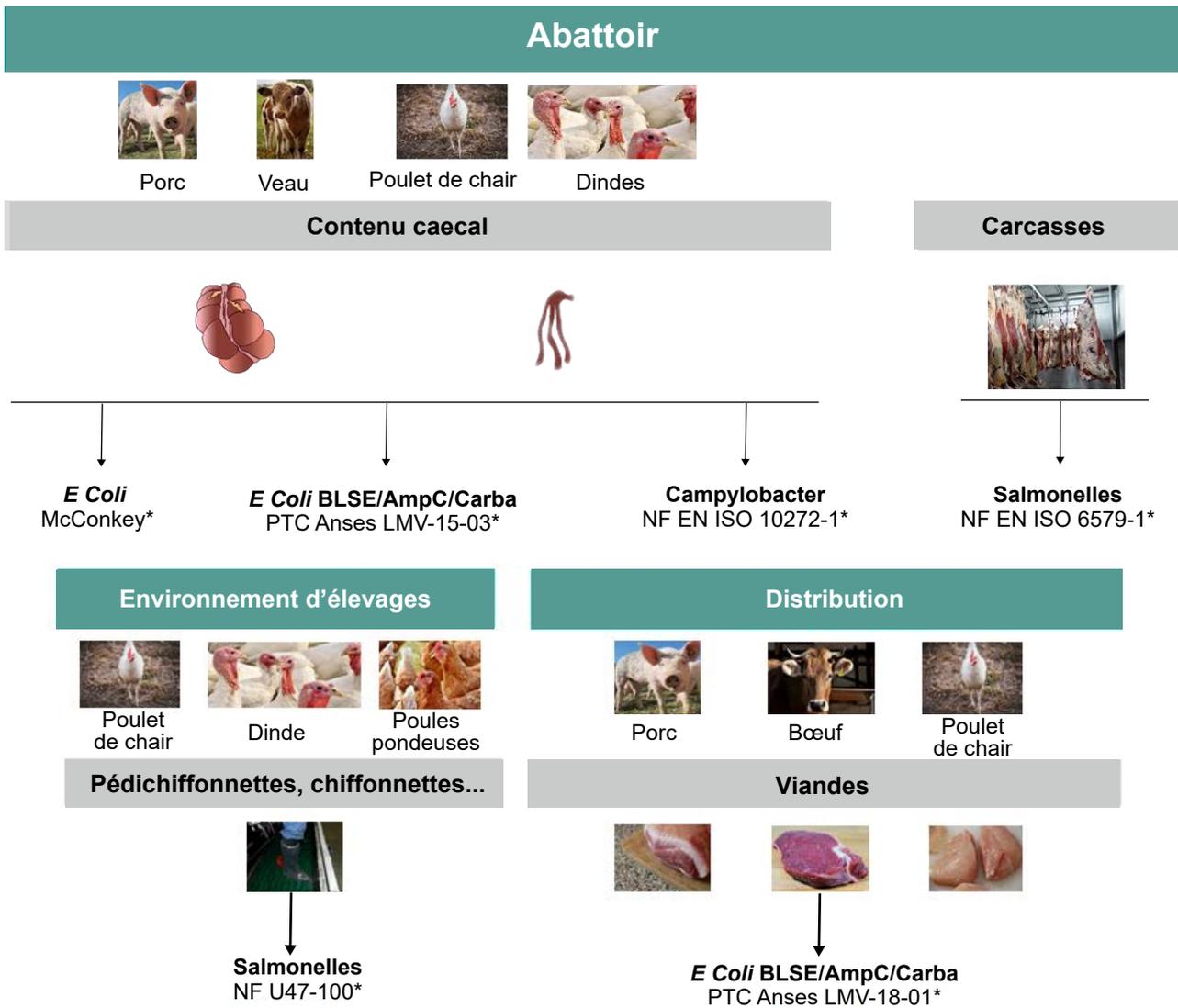
À l'abattoir, le plan d'échantillonnage pour les prélèvements de caeca est établi selon une clef de répartition proportionnelle au volume annuel abattu par abattoir, traitant au minimum 60 % de la population animale concernée. Les prélèvements sur carcasses sont réalisés dans le cadre des contrôles officiels du règlement (CE) 2073/2005, établissant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. Les prélèvements dans les environnements d'élevages sont effectués dans le cadre des contrôles officiels du dépistage réglementaire relatif à la lutte contre les infections à *Salmonella* (Règlement (CE) n° 2160/2003). À la distribution, les prélèvements sont réalisés dans les rayons libre-service réfrigérés des établissements de commerce de détail (grandes et moyennes surfaces).

L'antibiorésistance des souches isolées par les laboratoires d'analyses agréés est déterminée par micro-dilution en milieu liquide conformément aux normes CLSI M07 et VET01. Les antibiotiques et les plages de concentrations testés sont ceux définis

**Figure 2. Structuration du dispositif de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries commensales et zoonotiques isolées d'animaux producteurs d'aliments et de leurs viandes en France (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).**



**Figure 3.** Combinaisons surveillées d'espèces bactériennes/populations animales productrices d'aliments/stades de production. \*normes ou protocoles d'isolement. (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).



dans la décision 2013/652/UE. Les *E. coli* et *Salmonella* sont testés sur un 1<sup>er</sup> panel de quatorze antibiotiques. Les souches présentant une concentration minimale inhibitrice (CMI) aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations (C3G/C4G) ou aux carbapénèmes supérieurs à la valeur du seuil épidémiologique sont testées sur un 2<sup>e</sup> panel d'antibiotiques, contenant dix antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Les *Campylobacter* sont testés vis-à-vis de six antibiotiques. L'interprétation des CMI et le calcul de la proportion de souches résistantes sont réalisés sur la base des valeurs seuils épidémiologiques (Epidemiological Cut-OFFs ou ECOFFs), selon les règles d'interprétation définies par le comité européen EUCAST. Les seuils épidémiologiques sont les concentrations

d'antibiotiques qui permettent de distinguer, pour chaque couple espèce bactérienne-antibiotique, les souches sauvages (ou « sensibles ») des souches non sauvages (ou « résistantes ») du fait de la présence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance acquise (résistance microbiologique). Les concentrations critiques utilisées par les cliniciens sont différentes des valeurs seuils épidémiologiques et sont établies sur la base d'informations cliniques, pharmacologiques, microbiologiques et épidémiologiques ; elles permettent de catégoriser les souches selon la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique. Ainsi, les seuils épidémiologiques utilisés dans le cadre de la surveillance européenne peuvent différer des seuils critiques (breakpoints) utilisés en

bactériologie médicale pour définir les souches résistantes (résistance clinique).

**2.2. Principaux résultats sur la période 2014-2020**

Les résultats présentés ici sont les plus récents et ceux obtenus pour la France sur toute la période de la décision 2013/652/UE (2014-2020). Il est à noter qu'avant la période d'harmonisation européenne, des initiatives plus fragmentaires (dans certaines filières animales et pas d'autres, par exemple) ont été prises par certains États Membres, notamment par la France, qui produit des données depuis 1999. Ces données antérieures détaillées ne seront pas présentées ici, elles ne font que renforcer le message général de réduction des

niveaux d'antibiorésistance à l'abattoir, et surtout inscrivent dans le temps long (plus de 20 ans) les efforts nationaux contre l'antibiorésistance dans la chaîne alimentaire. Par ailleurs, les données compilées pour l'ensemble des États Membres sont accessibles sur le site de l'Efsa (<https://www.efsa.europa.eu/en/publications>), incluant d'autres indicateurs non présentés ici (analyse de la multi-résistance, par exemple).

#### a. À l'abattoir

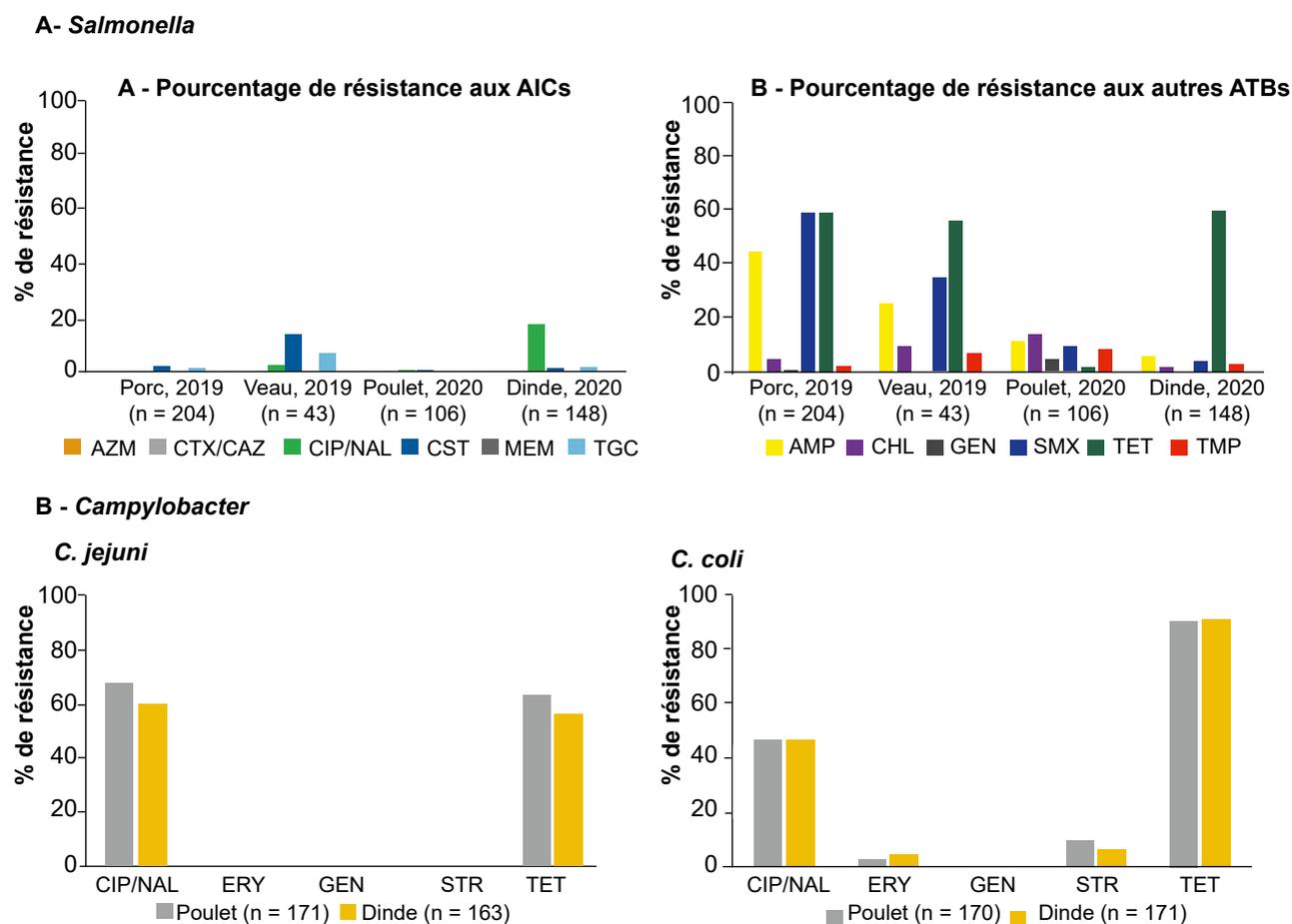
L'antibiorésistance des salmonelles est nulle ou très faible vis-à-vis des antibiotiques d'importance critique pour l'Homme (AICs) (figure 4A). Aucune résistance aux carbapénèmes n'est détectée. Les salmonelles restent également très sensibles aux C3G/C4G et à l'azithromycine. Les taux de résistance à

la colistine et à la tigécycline sont rares ou faibles chez le porc (2,5 et 1,5 %), le poulet (0,9 et 0,0 %) et la dinde (1,4 et 1,4 %), et modérés et faibles chez le veau (14 et 7 %). Les pourcentages de résistance aux fluoroquinolones sont très faibles à faibles chez le porc (0,5 %), le veau (2,3 %) et le poulet (0,9 %), et modérés chez la dinde (17,6 %). En revanche, la résistance à la tétracycline est très élevée chez le porc (58,8 %), le veau (55,8 %) et la dinde (59,5 %). La résistance aux sulfamides est également élevée chez le veau (34,9 %) et très élevée chez le porc (58,8 %). Enfin, 44,1 et 25,6 % des souches respectivement isolées chez le porc et le veau sont résistantes à l'ampicilline.

Certains serovars de salmonelles sont plus fréquemment détectés chez

les animaux tandis que d'autres sont classés en danger sanitaire de catégorie 1 pour la médecine humaine (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* et son variant monophasique, *S. Hadar*, *S. Infantis*, *S. Virchow* et *S. Kentucky*). Le profil de résistance est très dépendant du serovar. À titre d'exemple, chez la dinde, toutes les souches résistantes aux fluoroquinolones appartiennent au serovar Hadar. La distribution des serovars dépend aussi des espèces animales. Ainsi, chez le porc, le serovar *Typhimurium* monophasique compte pour 40,7 % des serovars majoritaires isolés sur carcasses en 2019 (ce serovar n'est pas détecté chez le veau et le poulet), et 73,5 % des *S. Typhimurium* monophasique du porc sont résistantes à l'ampicilline, au sulfaméthoxazole et à la tétracycline.

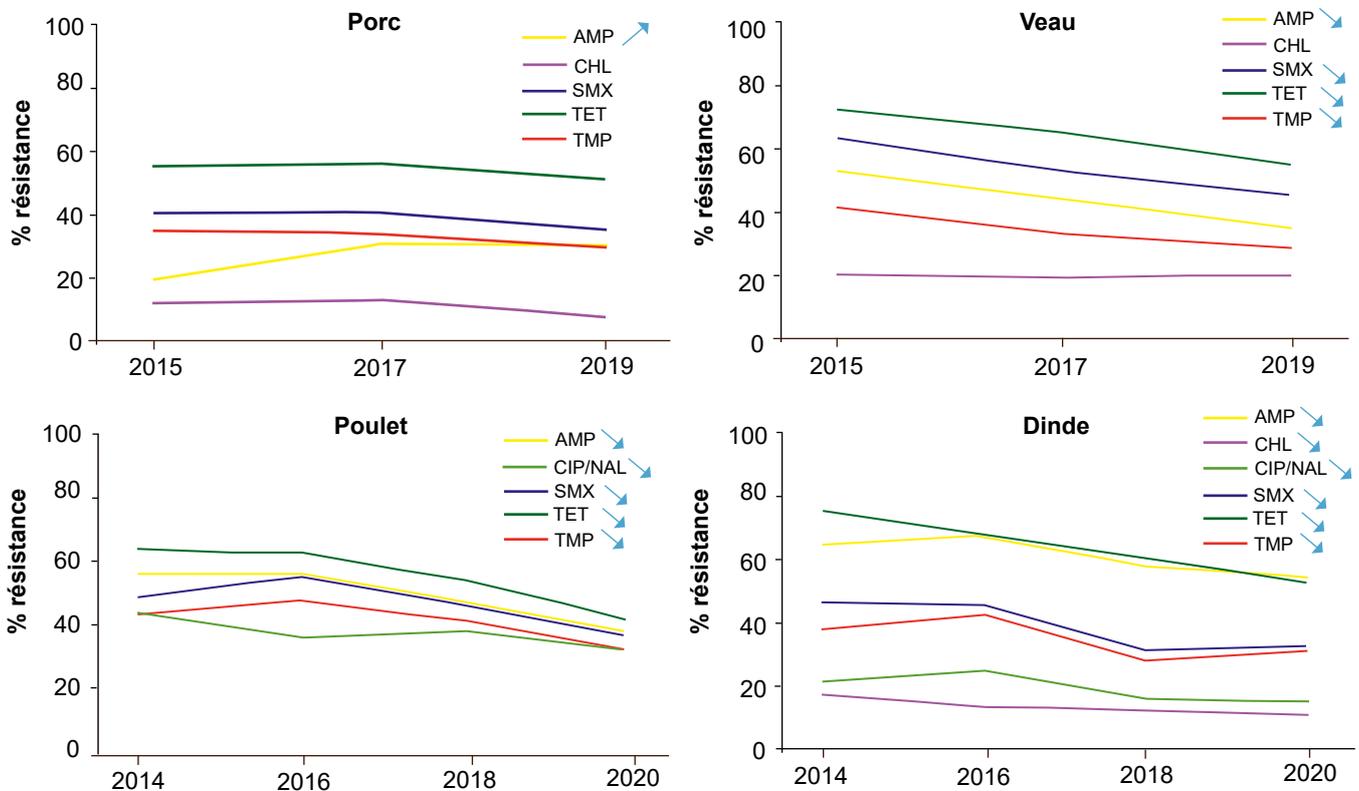
Figure 4. Résistance aux antibiotiques chez les bactéries *Salmonella* et *Campylobacter* isolées à l'abattoir.



A. *Salmonella* : Pourcentage de résistance aux antibiotiques d'importance critique (AICs) et aux autres antibiotiques chez les salmonelles isolées à l'abattoir en 2019-2020. Ampicilline, AMP ; Azithromycine, AZM ; Céfotaxime/Ceftazidime, CTX/CAZ ; Chloramphénicol, CHL ; Ciprofloxacine/Acide nalidixique, CIP/NAL ; Colistine, CST ; Gentamicine, GEN ; Méropénème, MEM ; Sulfaméthoxazole, SMX ; Tétracycline, TET ; Tigécycline, TGC ; Triméthoprime, TMP. (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).

B. *Campylobacter* : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des souches de *C. jejuni* et *C. coli* isolées de poulets de chair et de dindes en 2020. Ciprofloxacine/Acide nalidixique, CIP/NAL ; Erythromycine : ERY ; Gentamicine, GEN ; Streptomycine, STR ; Tétracycline, TET. (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).

**Figure 5.** Évolution de l'antibiorésistance des *E. coli* isolées à l'abattoir chez les animaux producteurs d'aliments. Ampicilline, AMP ; Chloramphénicol, CHL ; Ciprofloxacine/Acide nalidixique, CIP/NAL ; Sulfaméthoxazole, SMX ; Tétracycline, TET ; Triméthoprime, TMP. (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).



S'agissant du genre *Campylobacter*, deux espèces sont suivies, *C. jejuni* et *C. coli* (figure 4B). Aucune souche de *C. jejuni* de poulet et de dinde n'est résistante à l'érythromycine et à la gentamicine mais les pourcentages de résistance aux quinolones/fluoroquinolones sont très élevés, de même que la résistance à la tétracycline. Aucune souche de *C. coli* de poulet ou de dinde n'est résistante à la gentamicine, mais les pourcentages de résistance aux quinolones/fluoroquinolones sont également élevés et la résistance à la tétracycline est extrêmement élevée, supérieure à 90 %. Le point important – et mal expliqué – reste ces taux élevés de résistance aux fluoroquinolones, malgré une réduction drastique de l'usage de cette famille d'antibiotiques en France (de l'ordre de 90 % de l'exposition des animaux). Des phénomènes de co-sélection, de disséminations clonales et de niveaux différents de fitness entre clones pourraient expliquer cette persistance. Bien que scientifiquement inattendue, cette persistance a pour autant peu d'impact en santé publique

car aucune souche de *C. jejuni* de volaille n'est résistante à l'érythromycine, qui est le deuxième antibiotique de choix pour le traitement des campylobactérioses chez l'Homme (et le premier chez l'enfant).

Enfin, sur la période 2014-2020, la proportion de *E. coli* sensibles à tous les antibiotiques testés a augmenté de manière très significative pour les souches isolées du veau, du poulet et de la dinde. En considérant les antibiotiques séparément, entre 2015 et 2019, les pourcentages de résistance chez *E. coli* sont stables chez le porc, à l'exception de la résistance à l'ampicilline qui augmente significativement de 19,5 à 30,3 % ( $p=0,008$ ). Chez le veau, on observe une diminution significative des pourcentages de résistance à l'ampicilline, aux C3G/C4G, aux fluoroquinolones, au sulfaméthoxazole, à la tétracycline et au triméthoprime. Les taux de résistance au chloramphénicol sont stables et ceux de la gentamicine sont variables.

Entre 2014 et 2020, les pourcentages de résistance à l'ampicilline, à

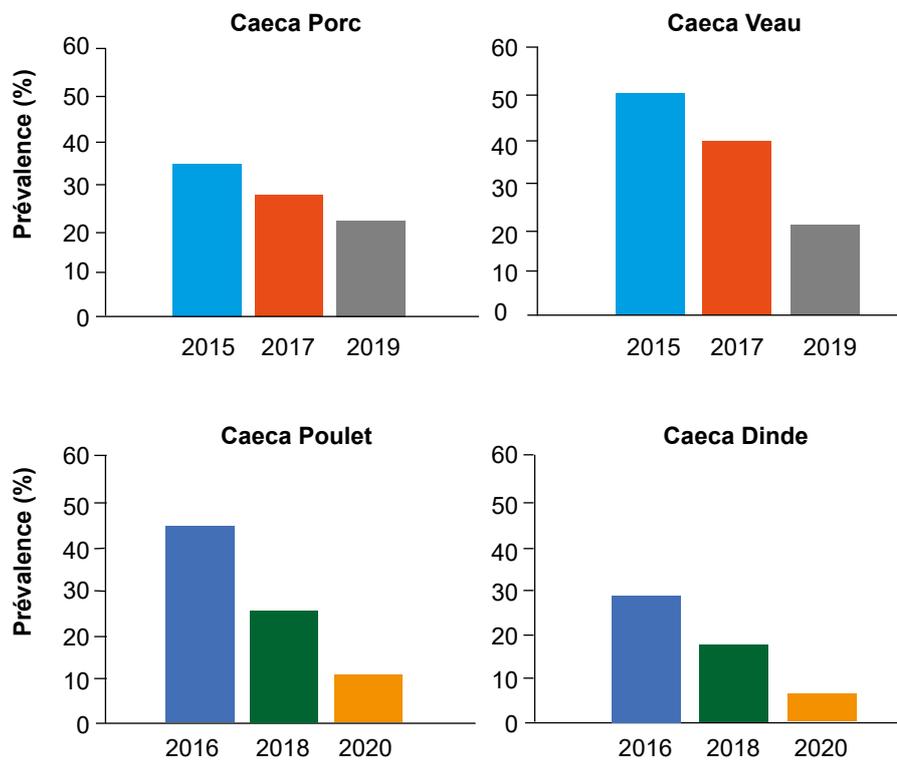
l'azithromycine, aux C3G/C4G, aux fluoroquinolones, au sulfaméthoxazole, au triméthoprime et à la tétracycline ont diminué de façon significative chez les *E. coli* isolées de poulet (figure 5). Chez la dinde, tous les pourcentages de résistance ont diminué entre 2014 et 2020, et de façon significative pour l'ampicilline, le chloramphénicol, les fluoroquinolones, la gentamicine, le sulfaméthoxazole, le triméthoprime et la tétracycline.

S'agissant plus spécifiquement des *E. coli* résistants aux C3G/C4G (encore appelés *E. coli* BLSE/AmpC) isolées des caeca, leur prévalence, entre 2015 et 2019 (pour les porcs et les veaux) ainsi qu'entre 2016 et 2020 (pour les volailles), a diminué de manière très significative chez toutes les espèces animales étudiées ( $p<0,001$ ) (figure 6).

#### b. Dans les environnements d'élevage

Les environnements d'élevage de volailles (poules pondeuses, poulets

**Figure 6.** Évolution de la prévalence des *E. coli* BLSE/AmpC isolées de caeca d'animaux producteurs d'aliments prélevés à l'abattoir (extrait du rapport LNR-RA, (Anses, 2021b)).



de chair et dindes d'engraissement) sont les seuls considérés dans cette surveillance. Les résultats montrent une situation très favorable pour les AICs, et modérée pour les autres antibiotiques. En effet, les sérovars majoritaires isolés d'environnement d'élevage sont très fréquemment totalement sensibles aux antibiotiques testés, à l'exception du sérovar *S. Typhimurium* monophasique isolés chez la dinde pour lequel 50 % des isolats sont multi-résistants, avec un profil de multi-résistance majoritaire correspondant à l'ampicilline, au sulfaméthoxazole et à la tétracycline.

#### c. Au stade de la distribution

Sur la période 2015-2019, la prévalence des *E. coli* BLSE/AmpC dans les viandes de porc et de bœuf à la distribution est très faible en France et reste stable. À l'inverse, la prévalence très élevée observée dans la viande de poulet en 2016 (62,9 %) a diminué de façon très significative en 2018 (25,5 %), puis en 2020 (11,1 %). Ces résultats illustrent les efforts de réduction d'usage portés en médecine vétérinaire sur les AICs, dont les C3G/C4G.

### 3. L'antibiorésistance chez les animaux malades

#### ■ 3.1. Le Résapath : un réseau d'adhésion volontaire

##### a. Objectifs du Résapath

Le Résapath est le réseau d'épidémiologie et de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales en France. Initialement développé en 1982 pour l'étude de l'antibiorésistance chez les bovins, il a au fil du temps étendu son périmètre à la surveillance de l'antibiorésistance chez les porcs et les volailles (2001), puis chez les chiens, chats et chevaux (2007). En 2020, le Résapath a collecté 51736 antibiogrammes, dont 27,3 % de chiens, 19,7 % de bovins et 19,7 % de volaille.

Les principaux objectifs du Résapath sont de :

- surveiller l'évolution de l'antibiorésistance chez les bactéries animales pathogènes ;

- apporter un appui scientifique et technique sur la méthodologie de l'antibiogramme et l'interprétation des résultats aux laboratoires adhérents ;

- détecter les phénotypes de résistance émergents et leur dissémination chez les bactéries d'origine animale ;

- contribuer à la caractérisation des mécanismes moléculaires de l'antibiorésistance.

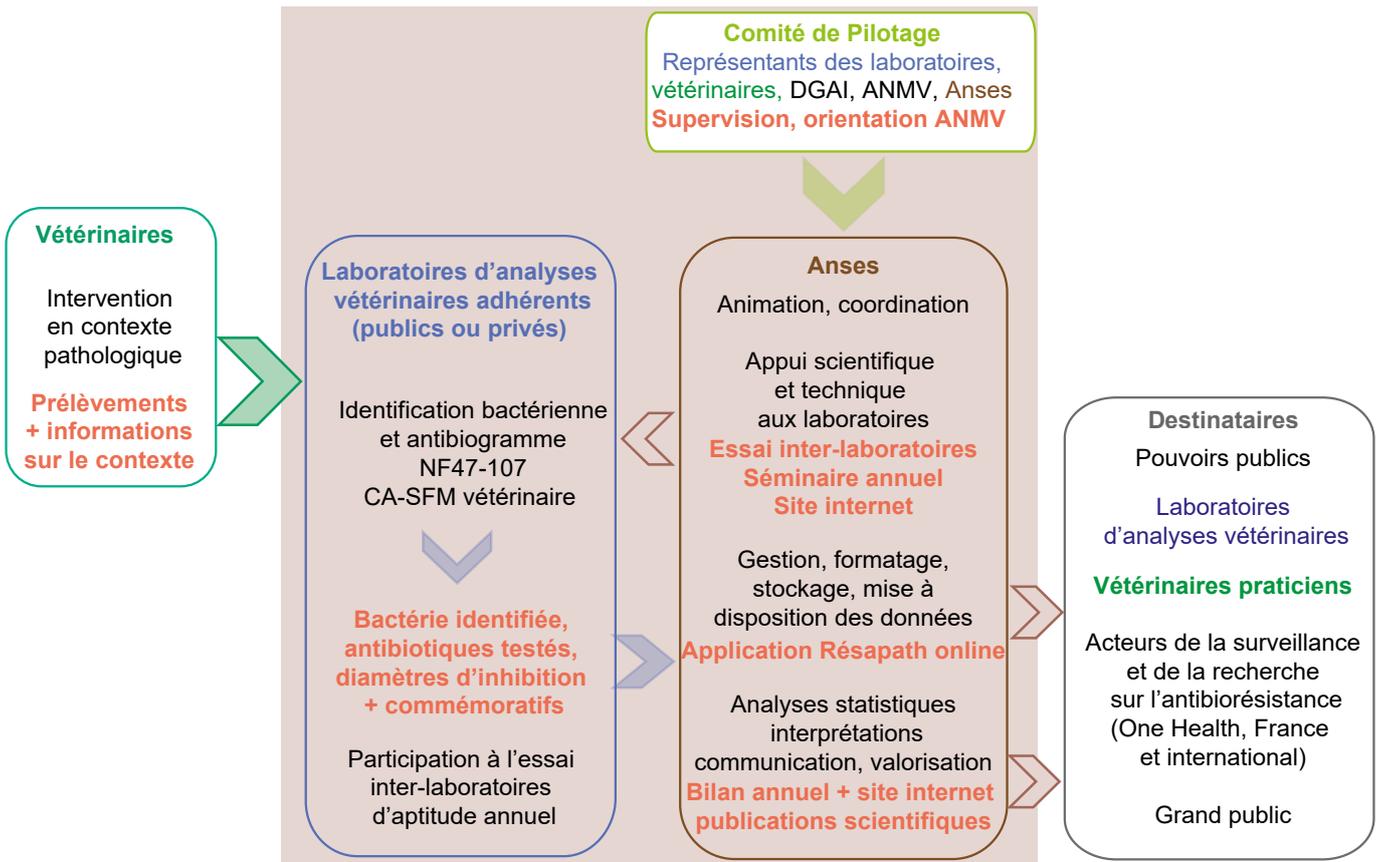
Le Résapath est un dispositif de surveillance dit « événementiel » ou « passif ». Coordonné par l'Anses, il réunit un grand nombre de laboratoires d'analyses vétérinaires en France, publics et privés. Le réseau compte 101 laboratoires contributeurs en 2021 répartis sur le territoire métropolitain.

#### b. Données collectées et analyse

Les laboratoires adhérents transmettent au Résapath leurs résultats d'antibiogrammes réalisés à la demande des vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de soins (figure 7). Pour chaque antibiogramme réalisé dans un laboratoire adhérent, le Résapath collecte la bactérie identifiée, les antibiotiques testés, les diamètres de zones d'inhibition mesurés et la date de l'analyse. D'autres informations concernant le prélèvement et son contexte sont également collectées (espèce animale, catégorie d'âge, pathologie, type de prélèvement, département d'origine). Les données du Résapath sont en accès libre *via* une interface web interactive : <https://shiny-public.anses.fr/resapath2/>

La technique d'antibiogramme utilisée dans le cadre du Résapath est celle décrite dans la norme AFNOR NF U47-107 (antibiogramme par diffusion en milieu gélosé). Les laboratoires adhérents au Résapath participent annuellement à un Essai Inter-Laboratoires d'Aptitude (EILA). Plusieurs dispositifs de formation et d'aide technique sont également mis à leur disposition dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue. À partir des diamètres des zones d'inhibition transmis par les laboratoires, le Résapath classe les bactéries en sensibles (S), intermédiaires (I) ou résistantes (R) en utilisant les valeurs seuils préconisées par le Comité de

Figure 7. Flux de données et d'informations au sein du Résapath (extrait du rapport Résapath, (Anses, 2021a)).



l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, vétérinaire et humain si besoin) ou, à défaut, par l'industriel commercialisant la molécule.

Les antibiotiques testés par les laboratoires du Résapath sont très majoritairement ceux pouvant être prescrits en médecine vétérinaire. Pour des raisons d'aide à l'identification de certaines résistances d'intérêt majeur (*E. coli* BLSE/AmpC et SARM, par exemple), d'autres antibiotiques comme la céfoxitine peuvent également être testés, ce qui ne reflète en aucun cas un usage vétérinaire de ces molécules.

L'Anses collecte enfin *via* le Résapath certaines souches dont le profil d'antibiorésistance présente un intérêt à être caractérisé sur un plan moléculaire. Ces souches font l'objet d'études approfondies sur les mécanismes de résistance, ce qui permet de documenter plus finement les évolutions et les émergences de résistances chez l'animal. D'autres souches sont collectées pour documenter les distributions de valeurs de diamètres pour certains couples bactérie/

antibiotique et contribuer à l'évolution du référentiel vétérinaire.

La performance du Résapath est évaluée régulièrement pour s'assurer de la qualité des informations fournies. La dernière évaluation (Mader *et al.*, 2021a) a mis en avant : *i*) une organisation institutionnelle centrale forte associant l'ensemble des partenaires, et s'appuyant sur des objectifs et des procédures clairs et bien acceptés, *ii*) des compétences solides en épidémiologie et en microbiologie et *iii*) une approche gagnant-gagnant encourageant la participation volontaire des laboratoires.

### c. Contexte national du Résapath

Le Résapath vient compléter les données collectées par les plans réglementaires européens de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales à l'abattoir et au détail (voir chapitre 2.) et le suivi des ventes et des cessions d'antibiotiques à usage vétérinaire. L'ensemble de ces données vient

appuyer le développement, la mise en œuvre et le suivi des politiques publiques de maîtrise de l'antibiorésistance chez l'animal, notamment celles qui entrent dans le cadre des plans EcoAntibio 1 (2012-2016) et 2 (2017-2022) et de la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance (2016).

Au-delà de la caractérisation des tendances phénotypiques de l'antibiorésistance, les travaux menés sur le plan génomique, et en parallèle de ceux des Centres Nationaux de Référence, permettent de comparer les bactéries, clones ou mécanismes de résistance qui circulent chez l'Homme et l'animal dans une perspective One Health. Ces comparaisons sont essentielles à la compréhension fine de ce qui est commun et de ce qui ne l'est pas et sont donc une aide précieuse pour une décision publique ciblée et efficace.

Fortement inscrit dans cette approche globale, le Résapath participe aussi à la confrontation des données d'antibiorésistance animal/

Homme via l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) auquel il est fédéré. Le Résapath est également partenaire du méta-réseau PROMISE des acteurs professionnels de la résistance aux antibiotiques en France, ainsi que de la plateforme nationale ABRomics-PF de bases de données multi-omiques dédiée à l'antibiorésistance. Ces deux réseaux, initiés en 2021 dans le cadre du Programme Prioritaire de Recherche sur l'Antibiorésistance, contribueront à soutenir et structurer la surveillance et la recherche entre les trois secteurs Homme-animal-environnement.

### ■ 3.2. Principales tendances d'évolution de l'antibiorésistance

#### a. Résistance aux C3G/C4G et aux fluoroquinolones chez *E. coli*

Les C3G/C4G et les fluoroquinolones sont des AIC pour l'Homme (McEwen and Collignon, 2018), dont la prescription en médecine vétérinaire est encadrée par la loi en France. Notamment, la réalisation d'un antibiogramme préalable à la prescription de C3G/C4G ou de fluoroquinolones est requis. Les pourcentages d'antibiorésistance à ces deux familles d'antibiotiques constituent donc des indicateurs importants d'efficacité des politiques publiques. Trois molécules de la famille des C3G/C4G sont utilisées en médecine vétérinaire : le ceftiofur et la cefquinome chez les animaux de production et les équidés, et la céfovécine chez les chiens et chats. Les tendances sont analysées par le Résapath depuis 2006 sur la base du ceftiofur et dans l'espèce bactérienne *E. coli*, qui est la plus concernée à ce jour. Cet indicateur est considéré satisfaisant, même si des différences peuvent être observées avec la cefquinome ou la céfovécine. Elles sont liées notamment à des différences dans la nature des enzymes hydrolysant les céphalosporines. S'agissant des fluoroquinolones, l'enrofloxacin et la marbofloxacin sont les marqueurs qui ont été choisis pour suivre l'évolution de la résistance à cette famille.

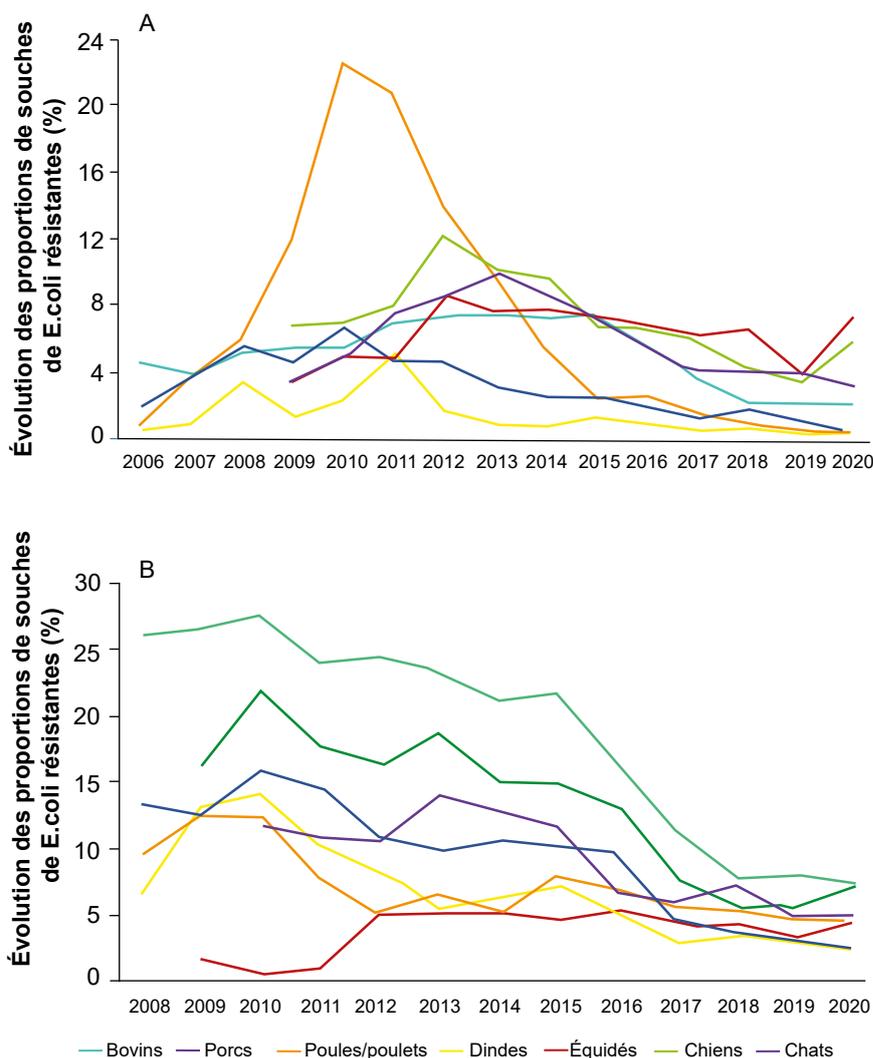
Les résultats en 2020 sont très favorables concernant l'évolution des résistances aux C3G/C4G et aux fluoroquinolones chez les souches de *E. coli* isolées d'infections dans les différentes espèces animales (figure 8). Ces tendances reflètent les efforts de la profession vétérinaire pour maîtriser les usages des antibiotiques et sont cohérents avec les baisses observées d'exposition des animaux. Dans certains secteurs (porcs et poules/poulets), les niveaux de résistance sont très bas depuis plusieurs années. Chez les bovins, la décroissance observée ces dernières années est spectaculaire. Un point de vigilance (rebond) est à noter pour la résistance aux C3G/C4G chez les équidés et les chiens.

#### b. Tendances vis-à-vis des autres antibiotiques chez *E. coli*

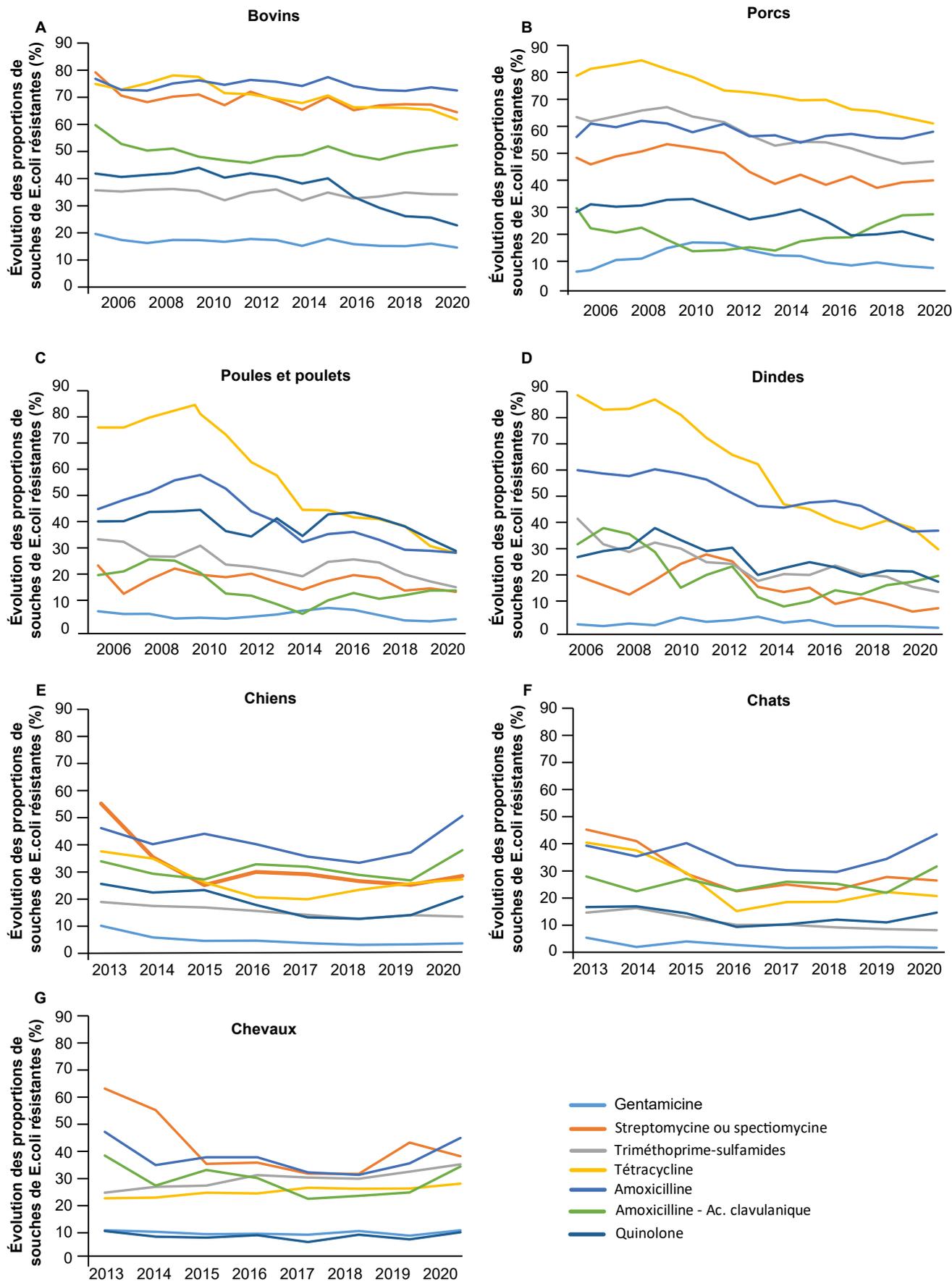
Les tendances des résistances de *E. coli* aux antibiotiques autres que les C3G/C4G et les fluoroquinolones sont analysées par le Résapath pour les filières bovine, porcine et aviaires (poules/poulets et dindes de façon distincte), les chiens, les chats et les équidés. Sept antibiotiques représentant cinq familles sont analysés. Les données sont présentées pour la période 2006-2020, sauf pour les chiens, chats et chevaux pour lesquels le nombre de souches collectées par le réseau avant 2013 était insuffisant (figure 9).

Sur ces dix dernières années, la diminution de la résistance à la tétracycline

Figure 8. Évolution des proportions de souches de *E. coli* résistantes : (a) au ceftiofur et (b) à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin chez les bovins, porcs, volailles, chiens, chats et chevaux. (extrait du rapport Résapath, (Anses, 2021a)).



**Figure 9.** Évolution des proportions de souches de *E. coli* résistantes à d'autres antibiotiques que les AICs chez : (A) les bovins, (B) les porcs, (C) les poules et poulets, (D) les dindes, (E) les chiens, (F) les chats, (G) les chevaux (extrait du rapport Résapath, (Anses, 2021a)).



dans les filières avicoles et dans une moindre mesure dans les filières porcine et bovine est le phénomène le plus marquant. Les proportions de souches antibiorésistantes ont été fortement réduites : dindes (- 59 %), poules-poulets (- 48 %), porcs (- 17 %) et bovins (- 13 %) (Chi2,  $p < 0,001$ ).

En filière bovine, où les niveaux de résistance à l'amoxicilline et aux aminosides (hors gentamicine) sont très élevés (> 60 % de souches résistantes), les tendances, moins marquées visuellement, sont cependant à la baisse sur les dix dernières années pour la plupart des antibiotiques (gentamicine, streptomycine, tétracycline, amoxicilline et quinolones ; Chi2,  $p < 0,001$ ).

Une inversion récente de tendance est observée pour plusieurs antibiotiques. Elle est particulièrement marquée entre 2018 et 2020 pour l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique chez les chiens, les chats et les chevaux (Chi2,  $p < 0,01$ ). S'agissant d'une augmentation des taux de souches intermédiaires, ce phénomène est à interpréter avec prudence et nécessitera une exploration plus approfondie.

### c. Multi-résistance chez *E. coli*

L'accumulation de mécanismes de résistance chez une bactérie peut conduire à des impasses thérapeutiques. Ces résistances lorsqu'elles sont portées par des plasmides peuvent être transférées d'une souche à l'autre ou d'une espèce bactérienne à une autre, accélérant ainsi leur propagation. L'évolution de la présence de souches *E. coli* multirésistantes est analysée annuellement par le Résapath. La multirésistance (MDR) aux antibiotiques est définie ici comme la résistance acquise (phénotype I ou R) à au moins trois antibiotiques parmi les suivants : ceftiofur, gentamicine, tétracycline, triméthoprime-sulfamides, enrofloxacin (ou marbofloxacin).

Pour la plupart des espèces animales, on observe depuis 2011 une évolution très positive de la situation, avec une augmentation significative des proportions de souches de *E. coli* pan-sensibles et une réduction significative des proportions de souches MDR

(Anses, 2021a). Les données montrent pour les équidés une évolution différente à surveiller, avec sur la période 2011-2020, une réduction significative des proportions de souches de *E. coli* pan-sensibles (Chi2,  $p < 0,001$ ) et une évolution non significative des proportions de souches MDR.

Chez les animaux de production, les proportions de souches MDR sont plus importantes parmi les isolats issus de bovins (15 % en 2020) que pour ceux issus de porcs (6 %) ou de volailles (2 à 3 %). Les proportions de souches de *E. coli* MDR chez les animaux de compagnie sont de 3 % chez le chien, 5 % chez le chat et 9 % chez les équidés.

Les profils de répartition des souches selon leur phénotype (pan-sensibles, portant une, deux, trois, quatre ou cinq résistances conjointes) mettent en évidence des disparités entre espèces animales et en fonction du contexte pathologique au sein d'une même espèce. Pour les bovins en 2020 par exemple, 18 % des isolats de *E. coli* sont MDR parmi les souches isolées en pathologie digestive, contre 3 % pour les souches isolées de mammites.

### d. Résistance à la colistine

La place de la colistine dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire a été brusquement bousculée par la description, fin 2015 en Chine, d'un gène de résistance plasmidique (et donc possiblement transférable), - *mcr-1* -, rapporté à une fréquence élevée dans certaines filières animales (Liu *et al.*, 2016). Cinq ans plus tard, ce gène a été identifié dans le monde entier, illustrant à la fois sa large distribution géographique, sa présence chez l'Homme et chez l'animal et l'ancienneté de sa diffusion au sein des entérobactéries telles que *E. coli* (Valiakos et Kapna, 2021).

En France, le gène *mcr-1* a également été décrit dans les filières animales, dans des proportions parfois élevées au sein de certains sous-groupes de souches de *E. coli* (21 % au sein des *E. coli* de veaux producteurs de BLSE) (Haenni *et al.*, 2016). En revanche, il a été décrit à des fréquences plus faibles (2 à 6 %) au sein de *E. coli* issues de la flore fécale d'animaux sains à l'abattoir (dindes, poulets

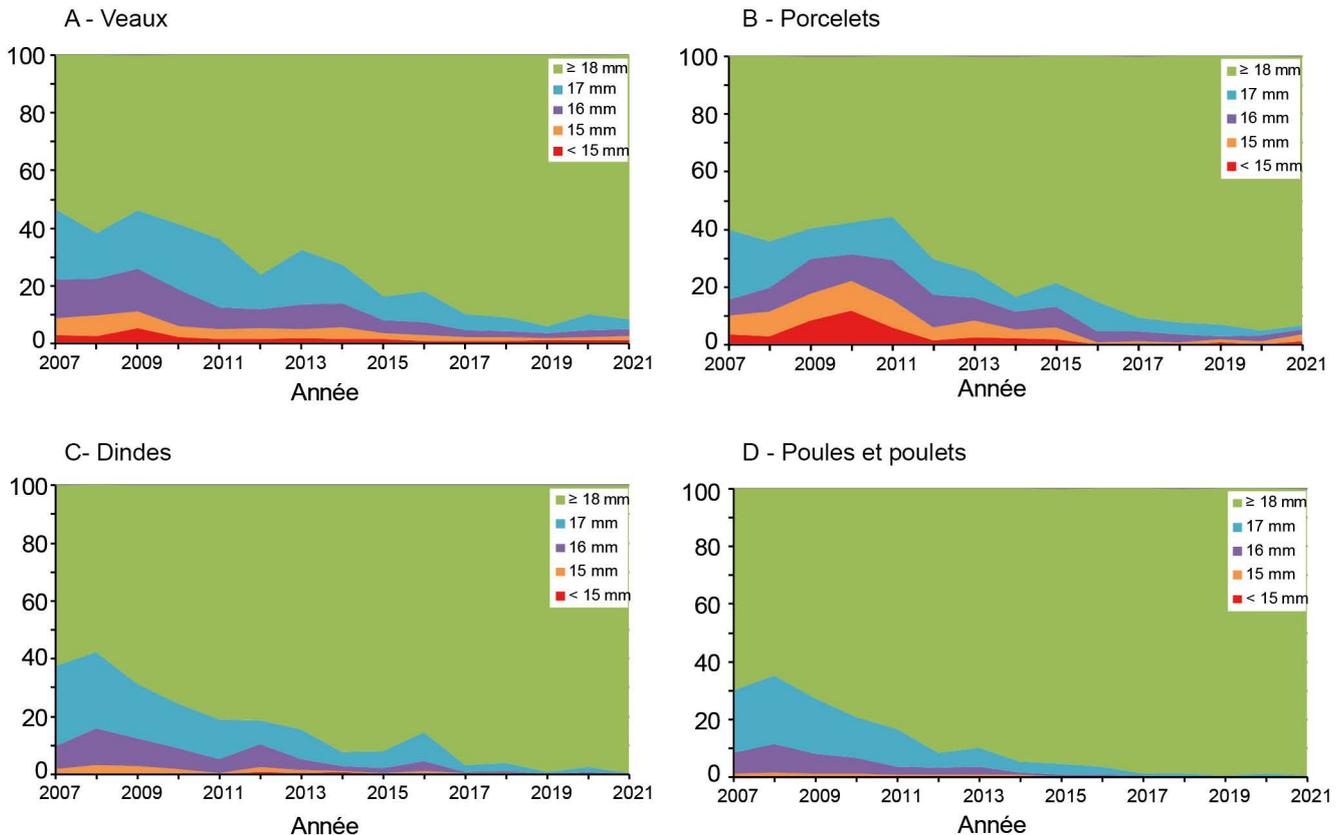
et porcs), ainsi que dans des isolats de salmonelles (Perrin-Guyomard *et al.*, 2016 ; Webb *et al.*, 2016).

Le plan EcoAntibio 2, mis en place au printemps 2017, comporte une action entièrement dédiée à la problématique de la colistine (action 12, axe 3) et fixe un objectif de réduction de 50 % en 5 ans de l'exposition à la colistine en filières bovine, porcine et avicole. Cet objectif a été atteint, même dépassé. En parallèle, le Résapath montre depuis plusieurs années une proportion de résistance faible (< 2 %), et une tendance significative (Chi2,  $p < 0,001$ ) à l'augmentation de la proportion des souches sensibles entre 2007 et 2020 (figure 10). Ces données montrent donc une situation maîtrisée concernant la diffusion de *E. coli* pathogènes résistants à la colistine.

## ■ 3.3. EARS-Vet : vers une surveillance harmonisée en Europe ?

La surveillance européenne coordonnée de l'antibiorésistance chez les animaux cible aujourd'hui uniquement les bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux de rente à l'abattoir (animaux sains) et dans les viandes au détail (Directive 2003/99/CE et Décision 2020/1729/UE), comme détaillé précédemment (chapitre 2). Si cette surveillance peut renseigner sur le niveau d'exposition de l'Homme à l'antibiorésistance possiblement transmise par voie alimentaire, elle présente néanmoins certaines limites. Notamment, elle ne permet pas d'estimer les niveaux d'antibiorésistance en Europe au plus près de la prescription des antibiotiques vétérinaires, c'est-à-dire pour chaque infection bactérienne et espèce animale. Cette surveillance européenne ne considère pas non plus les animaux de compagnie et les chevaux, puisqu'elle est centrée sur l'antibiorésistance dans la chaîne alimentaire. Elle tranche enfin avec les modalités de surveillance de l'antibiorésistance chez l'Homme, dont l'essentiel est réalisé à partir de prélèvements cliniques (patients malades), et non d'individus sains (portage). Les comparaisons possibles entre médecines humaine et vétérinaire sont ainsi très limitées.

**Figure 10.** Évolution des proportions de souches de *E. coli* sensibles (en vert), résistantes (en rouge), et de résistance intermédiaire (autres couleurs) à la colistine chez : (A) les veaux, (B) les porcelets, (C) les dindes, (D) les poules et poulets (extrait du rapport Résapath, (Anses, 2021a)).



**Évolution des proportions de souches de *E. coli* sensibles (%)**

Cette situation a incité le Résapath, qui couvre cet aspect pour la France, à porter le développement d'une stratégie européenne de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire (animaux malades). Dans le cadre de l'Action Conjointe sur la résistance aux antimicrobiens et les infections associées aux soins (EU-JAMRAI), une initiative coordonnée par l'Anses a été lancée afin d'initier un réseau européen de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux. Ce réseau, qui se veut l'équivalent vétérinaire du réseau européen EARS-Net (surveillance de l'antibiorésistance des bactéries liées aux infections cliniques chez l'Homme), est appelé EARS-Vet (Mader *et al.*, 2021b ; Mader *et al.*, 2022b).

Une première démarche a consisté à cartographier les dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux en Europe (Mader *et al.*, 2022a). Cette

analyse a montré qu'en 2020, environ la moitié des pays de l'UE/EEA (11 pays) disposaient d'un tel dispositif. Le Résapath représentait le dispositif le plus grand et le plus abouti en Europe avec 101 laboratoires contributeurs. L'étude a montré que ces dispositifs fonctionnaient de manière très diverse et que les données collectées étaient peu harmonisées, tant sur le choix des combinaisons d'espèces animales-bactéries-antibiotiques d'intérêt, des techniques d'antibiogrammes, que des critères d'interprétation. Cette variabilité représente un véritable défi pour l'analyse conjointe de ces données à l'échelle européenne.

Les travaux de la EU-JAMRAI ont permis d'initier un réseau de scientifiques motivés pour travailler ensemble et valoriser leurs données à une échelle européenne. Un groupe de travail constitué d'une trentaine d'experts a proposé un premier cadre et des objectifs pour le réseau. Ainsi, EARS-Vet visera

à suivre les tendances de l'antibiorésistance et à détecter des émergences parmi les bactéries pathogènes des animaux, afin notamment de *i)* conseiller les gestionnaires européens et nationaux sur des mesures possibles de gestion, *ii)* contribuer à la définition des bonnes pratiques d'antibiothérapie et *iii)* évaluer les risques de transmission de l'antibiorésistance à l'Homme à partir de l'animal.

Il a également été proposé un champ d'étude commun, qui visera dans un premier temps six espèces animales (bovins, porcs, poulets et poules pondeuses, dindes, chiens et chats), 11 espèces bactériennes et 22 catégories d'antibiotiques d'intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Ce champ d'étude sera amené à évoluer, en prenant en compte l'évolution de la situation épidémiologique de l'antibiorésistance ainsi que les recommandations européennes (EFSA notamment). Il s'agira également de travailler vers

une harmonisation progressive des méthodes de surveillance, qui serait prioritairement basée sur les standards de l'EUCAST.

Une phase pilote d'EARS-Vet a été lancée à la fin de l'année 2022. Elle a consisté en une première analyse conjointe des données à l'échelle européenne et fournira une preuve de concept pour un futur programme conjoint de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire en Europe.

## Conclusion

La maîtrise de l'antibiorésistance dans le secteur animal est une composante indispensable de la maîtrise de l'antibiorésistance en général. En effet, l'interdépendance des secteurs animaux et humains liée à l'absence de frontière dans la dissémination des bactéries et des gènes de résistance nécessite une approche de lutte globale (dite One Health). Sur un plan institutionnel, ces rapprochements sont également encouragés, et pour certains déjà en place, comme les analyses communes depuis plus de 20 ans en France, des données d'antibiorésistance humaine et animale par l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), ou celles, à l'échelle européenne, des données d'usage des antibiotiques et d'antibiorésistance chez l'Homme et dans la chaîne alimentaire dans le cadre de la Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA).

## Références

Al-Mir H., Osman M., Drapeau A., Hamze M., s Madec J.Y., Haenni M., 2021. Spread of ESC-, carbapenem- and colistin-resistant *Escherichia coli* clones and plasmids within and between food workers in Lebanon. *J. Antimicrob. Chemother.*, 76, 3135-3143. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab327>

Anses, 2021a. Résapath – Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2020 (Lyon et Ploufragan-Plouzané, France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 42.

Par ailleurs, si l'antibiorésistance est souvent rattachée aux professions médicales (médecins et vétérinaires, qui prescrivent les antibiotiques), il convient aussi de prendre en compte la dimension environnementale de ce sujet. En effet, les résidus d'antibiotiques et les bactéries résistantes sont éliminés dans les écosystèmes naturels et participent aux cycles de sélection et de transmission de l'antibiorésistance. Mais la diversité et la complexité de ces écosystèmes rend la compréhension des impacts de cette pollution encore très imparfaite. Ainsi, au-delà des dispositifs de surveillance présentés dans cet article, de nombreuses études ponctuelles sont menées, permettant de compléter l'acquisition de données d'antibiorésistance dans des secteurs moins ou peu couverts (aquaculture, par exemple). Ces études permettent aussi de documenter l'antibiorésistance chez d'autres espèces bactériennes que celles citées dans cet article.

À ce stade, on peut considérer que les efforts de la profession vétérinaire, mais également de l'ensemble des acteurs associés à la santé animale et à la sécurité alimentaire, ont conduit à réduire de façon très significative la prévalence de l'antibiorésistance dans le secteur animal ces dernières années en France. Il reste assurément des points de vigilance et des marges de progrès, qui nous rappellent que la sélection de l'antibiorésistance est consubstantielle de l'usage des antibiotiques, qui lui-même est utile (et le restera) dans la lutte contre les maladies bactériennes, qu'elles soient humaines ou animales. Il s'agit donc d'une question de curseur, et donc d'attitude

responsable, pour n'utiliser les antibiotiques que lorsque nécessaire.

Plus globalement, on peut aussi espérer que les résultats positifs obtenus par la médecine vétérinaire en France en matière d'antibiorésistance puissent rapprocher (et non diviser) les deux médecines, afin pour chacune de bénéficier d'expériences croisées, et d'identifier et de mettre en œuvre ensemble les leviers les plus efficaces de lutte, face à un problème qui nous concerne tous, de façon intersectorielle.

## Remerciements

Cet article de synthèse rassemble de nombreuses données et figures issus des différents travaux et rapports de l'Anses sur l'antibiorésistance, et notamment ceux du Laboratoire National de Référence sur les antimicrobiens (Anses, 2021b) et ceux du réseau national de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes animales (Résapath) (Anses, 2021a). Il a été conçu et écrit par le Directeur Scientifique de l'axe transversal antibiorésistance de l'Anses au nom de l'ensemble des équipes de l'Anses impliquées sur ce sujet. Les personnels de ces équipes sont ici vivement remerciés pour leur contribution quotidienne et de très grande qualité à documenter la situation de l'antibiorésistance dans les secteurs animal et alimentaire en France. Les données présentées sont disponibles dans les rapports précités, dans la section Références de cet article, et en ligne sur le site de l'Anses (<https://www.anses.fr>).

Anses, 2021b. LNR Résistance antimicrobienne – Surveillance de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux producteurs d'aliments et leurs denrées, bilan 2014-2020. (Fougères, France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 54.

Armand-Lefevre L., Ruimy R., Andremont A., 2005. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg. Infect. Dis.*, 11, 711-714. <https://doi.org/10.3201/eid1105.040866>

Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V., 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* 13, 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>

de Neeling A.J., van den Broek M.J.M., Spalburg E.C., van Santen-Verheuveld M.G., Dam-Deisz W.D.C., Boshuizen H.C., van de Giessen A.W., van Duijkeren E., Huijsdens X.W., 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet. Microbiol.*, 122, 366-372. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.01.027>

Devriese L.A., Van Damme L.R., Fameree L., 1972. Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus*

aureus strains isolated from bovine mastitis cases. Zentralbl Veterinarmed B 19, 598-605. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1972.tb00439.x>

Grami R., Mansour W., Dahmen S., Mehri W., Haenni M., Aouni M., Madec J.Y., 2013. The blaCTX-M-1 Inc1/ST3 plasmid is dominant in chickens and pets in Tunisia. J. Antimicrob. Chemother., 68, 2950-2952. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt258>

Haenni M., Ponsin C., Métayer V., Médaille C., Madec J.Y., 2012. Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae ST15 clone. J. Antimicrob. Chemother., 67, 770-771. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr527>

Haenni M., Métayer V., Jarry R., Drapeau A., Puech M.P., Madec J.Y., Keck N., 2013. Hospital-associated methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in a French veterinary hospital. J. Glob. Antimicrob. Res., 1, 225-227. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2013.05.005>

Haenni M., Métayer V., Jarry R., Drapeau A., Puech M.P., Madec J.Y., Keck N., 2020. Wide spread of blaCTX-M-9/mcr-9 IncHI2/ST1 plasmids and CTX-M-9-producing Escherichia coli and Enterobacter cloacae in rescued wild animals. Front. Microbiol., 11, 601317. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.601317>

Khanna T., Friendship R., Dewey C., Weese J.S., 2008. Methicillin resistant Staphylococcus aureus colonization in pigs and pig farmers. Vet Microbiol 128, 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.006>

Lee A.S., de Lencastre H., Garau J., Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S., 2018. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nature reviews. Disease primers 4, 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>

Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Ling-Xian Yi L.Y. Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lv L., He D., Zhou H., Liang Z., Jianzhong S., 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect. Dis., 16, 161-168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

Madec J.Y., Haenni M., Métayer V., Saras E., Nicolas-Chanoine M.H.N., 2015. High prevalence of the animal-associated blaCTX-M-1 Inc1/ST3 plasmid in human Escherichia coli isolates. Antimicrob. Agents Chemother 59, 5860-5860. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-15>

Madec J.Y., Haenni M., 2018. Antimicrobial resistance plasmid reservoir in food and food-producing animals. Plasmid, 99, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.09.001>

Mader R., Jarrige N., Haenni M., Bourély C., Madec J.Y., Amat J.P., 2021a. OASIS evaluation of the French surveillance network for antimicrobial resistance in diseased animals (RESAPATH): success factors underpinning a well-performing voluntary system. Epidemiol Infect 149, e104. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000856>

Mader R., Damborg P., Amat J.P., Bengtsson B., Bourély C., Broens E.M., Busani L., Crespo-Robledo P., Filippitzi M.E., Fitzgerald W., Kaspar H., Madero C.M., Norström M., Nykäsenoja S., Pedersen K., Pokludova L., Urdah A.M., Vatopoulos A., Zafeiridis C., Madec J.Y., 2021b. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). Euro Surveill., 26. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.4.2001359>

Mader R., Muñoz Madero C., Aasmäe B., Bourély C., Broens M., Busani L., Callens B., Collineau L., Crespo-Robledo P., Damborg P., Filippitzi M.E., Fitzgerald W., Heuvelink A., van Hout J., Kaspar H., Norström M., Pedersen K., Pohjanvirta T., Pokludova L., Dal Pozzo F., Slowey R., Teixeira Justo C., Urdahl A.M., Vatopoulos A., Zafeiridis C., Madec J.Y., Amat J.P., 2022a. Review and analysis of national monitoring systems for antimicrobial resistance in animal bacterial pathogens in Europe: a basis for the development of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in Veterinary Medicine (EARS-Vet). Frontiers in Microbiology 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.838490>

Mader R., Bourély C., Amat J.P., Broens M., Busani L., Callens B., Crespo-Robledo P., Damborg P., Filippitzi M.E., Fitzgerald W., Grönthal T., Haenni M., Heuvelink A., van Hout J., Kaspar H., Muñoz Madero C., Norström M., Pedersen K., Pokludova L., Dal Pozzo F., Slowey R., Margrete Urdahl A., Vatopoulos A., Zafeiridis C., Madec J.Y., 2022b. Defining the scope of the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine (EARS-Vet): a bottom-up and One Health approach. J. Antimicrob. Chemother., 77, 816-826. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab462>

Massot M., Châtre P., Condamine B., Métayer V., Clermont O., Madec J.Y., Denamur E., Haenni M., 2021. Interplay between bacterial clones and plasmids in the spread of antibiotic resistance genes in the gut: lessons from a temporal study in veal calves. Appl. Environ. Microbiol., 87, e01358-01321. <https://doi.org/10.1101/2021.06.19.449090>

McEwen S.A., Collignon P.J., 2018. Antimicrobial resistance: a One Health perspective. Microbiol Spectr 6. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>

Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, 2016. Le plan Ecoantibio 2012-2016 – Synthèse et principales réalisations. <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lanti-bioresistance>

[fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lanti-bioresistance](https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lanti-bioresistance)

Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, 2017. Ecoantibio<sup>2</sup> – Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017-2021), 20.

Peacock S.J., Paterson G.K., 2015. Mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Ann. Review Biochem., 84, 577-601. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034516>

Perrin-Guyomard A., Bruneau M., Houé P., Deleurme K., Legrandois P., Poirier C., Soumet C., Sanders P., 2016. Prevalence of mcr-1 in commensal Escherichia coli from French livestock, 2007 to 2014. Euro. Surveill., 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30135>

Union O.J.o.t.E., 2003. Regulation 1831/2003/EC on additives for use in animal nutrition, replacing Directive 70/524/EEC on additives in feeding-stuffs.

Valiakos G., Kapna L., 2021. Colistin resistant mcr genes prevalence in livestock animals (swine, bovine, poultry) from a multinational perspective. A systematic review. Vet. Sci., 8, 265. <https://doi.org/10.3390/v8110265>

van Belkum A., Melles D.C., Peeters J.K., van Leeuwen W.B., van Duijkeren E., Huijsdens X.W., Spalburg E., de Neeling A.J., Verbrugh H.A., 2008. Methicillin-resistant and -susceptible Staphylococcus aureus sequence type 398 in pigs and humans. Emerg. Infect. Dis., 14, 479-483. <https://doi.org/10.3201/eid1403.070760>

van Rijen M.M.L., Van Keulen P.H., Kluytmans J.A., 2008. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant Staphylococcus aureus related to animal farming. Clin. Infect. Dis., 46, 261-263. <https://doi.org/10.1086/524672>

Voss A., Loeffen F., Bakker J., Klaassen C., Wulf M., 2005. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pig farming. Emerg. Infect. Dis., 11, 1965-1966. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>

Webb H.E., Granier S.A., Marault M., Millemann Y., den Bakker H.C., Nightingale K.K., Bugare M., Ison S.A., Scott H.M., Loneragan G.H., 2016. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. Lancet Infect. Dis. 16, 144-145. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00538-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00538-1)

Wulf M.W., Sørum M., van Nes A., Skov R., Melchers W.J.G., Klaassen C.H.W., Voss A., 2008. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among veterinarians: an international study. Clin. Microbiol. Infect., 14, 29-34. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01873.x>

## Résumé

Les antibiotiques sont largement associés à la révolution médicale du <sup>xx</sup>e siècle et à l'amélioration de la prise en charge des infections bactériennes humaines. Les antibiotiques sont également utilisés chez les animaux, et les deux médecines contribuent donc à la sélection et à la transmission de la résistance aux antibiotiques (antibiorésistance). Cet article rappelle dans un premier temps les principales caractéristiques de l'antibiorésistance, et notamment dans la perspective d'une seule santé (One Health). Sont ensuite exposés les résultats obtenus ces

dernières années en matière de réduction des niveaux d'antibiorésistance dans le secteur animal en France, en lien avec la mise en œuvre des politiques publiques par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (plans EcoAntibio). En particulier, l'article détaille les deux grandes modalités de surveillance des niveaux d'antibiorésistance dans le secteur animal, dans la chaîne alimentaire (animaux à l'abattoir et viandes au détail) d'une part, et chez les animaux malades (animaux en ferme) d'autre part. Les résultats obtenus reflètent les efforts de la profession vétérinaire sur l'usage des antibiotiques, et plus globalement ceux de l'ensemble des acteurs dans la prise en charge et la prévention des infections animales.

## Abstract

### **Antimicrobial resistance in animals in France: where are we?**

*Antibiotics have been considered essential drugs for treating bacterial infections in human medicine. Antibiotics are also used in animals, therefore, both medicines share common responsibilities in the selection and transmission of antimicrobial resistance (AMR). This article first summarized the main features of AMR in a One Health perspective. Then, the most important outcomes resulting from the national strategy of the Ministry of Agriculture and Food to mitigate AMR in the animal sector in France (plans EcoAntibio) are presented. In particular, current surveillance of AMR includes monitoring both the food chain (slaughterhouse and meat at retail) and clinical animals (farms); data collected from the two systems were analyzed. Altogether, these results not only reflect the major efforts of veterinarians towards a more responsible use of antibiotics in France, but more globally those of all actors in the prevention of animal diseases.*

MADEC J.-Y., 2022. Antibiorésistance chez l'animal en France : quels résultats ? In : Numéro spécial, Rationaliser l'usage des médicaments en élevage. Baéza É., Bareille N., Ducrot C. (Éds). INRAE Prod. Anim., 35, 275-292.

<https://doi.org/10.20870/productions-animales.2022.35.4.7284>



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

La citation comme l'utilisation de tout ou partie du contenu de cet article doit obligatoirement mentionner les auteurs, l'année de publication, le titre, le nom de la revue, le volume, les pages et le DOI en respectant les informations figurant ci-dessus.

