

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

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

Par Pascal SANDERS⁽¹⁾

(communication présentée le 20 janvier 2005)

RÉSUMÉ

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

Mots-clés : résistance, antibiotique, santé publique.

SUMMARY

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

Key words : resistance, antibiotic, public health.

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

• INTRODUCTION

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

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

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

• UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL

Facteurs de croissance

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

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

Médicaments vétérinaires

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

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

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

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

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

• SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

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

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

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

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

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

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

• SURVEILLANCE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

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

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

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

• ANALYSE DE RISQUE

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

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

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

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

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

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

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

• ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE ET DE SANTÉ ANIMALE

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

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

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

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

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

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

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

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

• CONCLUSION

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

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

BIBLIOGRAPHIE

- ACAR J, ROSTEL B (2001) Antimicrobial resistance: an overview. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 797-810.
- ANTHONY F, ACAR J, FRANLIN A, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, Van VUUREN M, WHITE DG; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 829-839.
- BAGER F, MADSEN M, CHRISTENSEN J, AARESTRUP FM (1997) Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Preventive veterinary medicine*, **31** (1/2), 95-112.
- BAGGESEN DL, SANDVANG D, AARESTRUP FM (2000) Characterization of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104 isolated from Denmark and comparison with isolates from Europe and the United States. *J. Clin. Microbiol.*, **38** (4), 1581-1586.
- BYWATER R, DELUYKER H, DEROOVER E, De JONG A, MARION H, McCONVILLE M, ROWAN T, SHRYOCK T, SHUSTER D, THOMAS V, VALLE M, WALTERS J (2004) A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animal. *J. Antimicrob. Chemother.*, **54** (4), 744-754.
- CAPRIOLI A, BUSANI L, MARTEL JL, HELMUTH R (2000) Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **14** (4), 295-301.
- CHAUVIN C, BELOEIL PA, ORAND JP, SANDERS P, MADEC F (2002) A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev. Vet. Med.*, **55** (2), 109-120.
- DIRECTIVE 2003/99/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil, 2003, L325,31-40.
- DONABEDIAN S, THAL LA, BOZIGAR P, ZERVOS T, HERSHBERGER E, ZERVOS M (2003) Antimicrobial resistance in swine and chickens fed virginiamycin for growth promotion. *Journal of Microb. Methods*, **55** (3), 739-743.
- EFSA (2004) Opinion of the BIOHAZ Panel related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/723_en.html
- EMBORG HD, ANDERSEN JS, SEYFARTH AM, ANDERSEN SR, BOEL J, WEGENER HC (2003) Relations between the occurrence of resistance to antimicrobial growth promoters among *Enterococcus faecium* isolated from broilers and broiler meat. *International Journal of Food Microbiology*, **84** (3), 273-284.
- ENGBERG J, NEIMANN J, NIELSEN EM, AERESTRUP FM, FUSSING V (2004) Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** (6), 1056-1063.
- FEKETE T (1995). Bacterial genetics, antibiotic usage, and public policy: the crucial interplay in emerging resistance. *Perspect Biol. Med.*, **38** (3), 363-382.
- FRANKLIN, A, ACAR J, ANTHONY F, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, VAN VUUREN M, WHITE DG, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 859-870.
- GNANOU JC, SANDERS P (2000) Antibiotic resistance in bacteria of animal origin: methods in use to monitor resistance in EU countries. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **15** (4), 311-322.
- GOODYEAR KL, DEFRA Antimicrobial Resistance Coordination Group (2002). Veterinary surveillance for antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, **50** (4), 612-614.
- GUERRA BJ, JUNKER E, SCHROETER A, MALORNY B, LEHMANN S, HELMUTH R (2003). Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in german *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. *J. Antimicrob. Chemother.*, **52** (3), 489-492.
- GUPTA A, NELSON JM, BARRETT TJ, TAUXE RV, ROSSITER SP, FRIEDMAN CR, JOYCE KW, SMITH KE, JONES TF, HAWKINS MA, SHIFERAW B, BEEBE JL, VUGIA DJ, RABATSKY-EHR T, BENSON JA, ROOT TP, ANGULO FJ; NARMS Working Group (2004) Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** (6), 1102-1109.
- HELMS M, SIMONSEN J, MOLBAK K. (2004) Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype typhimurium. *J. Infect. Dis.*, **190** (9), 1652-1654.
- JOUY E, MEUNIER D, MARTEL JL, KOBISCH M, COUDERT M, SANDERS P. (2002). Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **155**, 259-266.
- MARTEL JL, COUDERT M (1993) Bacterial resistance monitoring in animals: the French national experiences of surveillance schemes. *Vet. Microbiol.*, **35** (3-4), 321-338.
- MORENO MA, DOMINGUEZ L, TESHAGER T, HERRERO IA, PORRERO MC (2000) Antibiotic resistance monitoring: the Spanish programme. The VAV Network. Red de Vigilancia de Resistencias Antibióticas en Bacterias de Origen Veterinario. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **14** (4), 285-290.
- NICHOLLS T, ACAR J, ANTHONY F, FRANKLIN A, GUPTA R, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, VAN VUUREN M, WHITE DG, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 841-847.
- SANDERS P, GICQUEL M, HUMBERT F, PERRIN-GUYOMARD A, SALVAT G (2002) Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille. 1999-2001. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **155**, 267-277.

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