

Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques

par Claire CHAUVIN¹, François MADEC¹, Sophie LE BOUQUIN¹,
Pascal SANDERS²

RÉSUMÉ

La pharmaco-épidémiologie, par l'application des méthodes et raisonnements épidémiologiques à l'usage des antibiotiques, permet d'appréhender leurs conditions d'utilisation dans la population et leurs effets induits tels que la résistance bactérienne. Par des études descriptives, il est possible de déterminer les quantités d'antibiotiques utilisées, les motifs d'utilisation et les acteurs de cette utilisation (vétérinaires, éleveurs...). Par des études analytiques, il est possible d'étudier le lien existant entre utilisation des antibiotiques, conditions d'élevage et résistance bactérienne aux antibiotiques. Toutes ces études et les connaissances ainsi acquises doivent permettre de caractériser l'usage des antibiotiques en élevage et d'agir sur les pratiques si nécessaire, pour réduire notamment les risques de sélection et de diffusion de résistance. Ceci doit contribuer à la définition et à la promotion d'un usage raisonné des antibiotiques. Le présent article expose, au travers des actions mises en œuvre en France dans le cadre d'une convention DGAL-AFSSA, l'application de cette démarche pharmaco-épidémiologique à l'usage des antibiotiques en productions animales en France.

Mots-clés : Pharmaco-épidémiologie - Antibiotiques - Antibiorésistance - élevages.

¹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - Site de Ploufragan - Laboratoire de Recherches Avicole et Porcine - Zoopôle Les Croix - BP 53 - 22440 Ploufragan.

² Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - Site de Fougères - Laboratoire d'Étude et de Recherches sur les médicaments Vétérinaires - La Haute Marche - Javené - 35133 Fougères.

SUMMARY

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC APPROACH OF ANTIBIOTIC USE
AND ITS IMPACT ON ANTIBIOTIC RESISTANCE

Pharmaco-epidemiology deals with the quantities of drugs consumed and their effects on populations in terms of epidemiological concepts and tools. Applied to the animal production, descriptive studies provide important information about the amount of antibiotics that are consumed, how and for which purpose. Analytical studies are also carried out about what could be considered as a consequence of antibiotic consumption: bacterial antimicrobial resistance. Those studies are designed to assess the relationships between antibiotic consumption, rearing conditions and antibiotic-resistant bacterial carriage by animals. Therefore, pharmaco-epidemiological studies improve knowledge about antibiotic consumption and its consequences in term of bacterial resistance. By the way they contribute to the definition of a rational and prudent use of antibiotics in animal production.

Key-words: Pharmaco-epidemiology - Antibiotics - Antibiotic-resistance - Animal production.

INTRODUCTION :
QU'EST-CE QUE LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ?

La pharmaco-épidémiologie consiste en l'application du raisonnement et des méthodes épidémiologiques, à l'étude de l'usage des médicaments et de leurs effets (désirables ou non) au sein d'une large population d'individus. Cette approche des médicaments est complémentaire des études pré-AMM. Celles-ci fournissent des connaissances sur la toxicité, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit en conditions expérimentales et contrôlées sur des effectifs réduits d'individus. L'usage médicamenteux, qui fait suite à la mise sur le marché d'un produit, peut dériver du schéma thérapeutique ou des indications visées par l'autorisation et peut révéler de nouvelles propriétés. Connaître l'usage des médicaments dans la population consommatrice et déterminer l'impact des médicaments sur la santé, tout en tenant compte de co-facteurs biologiques, infectieux, environnementaux... constituent les objectifs de la pharmaco-épidémiologie. Elle utilise pour cela les outils usuels de l'épidémiologie: études descriptives, études analytiques ou essais, afin de répondre aux questions: qu'est-ce qui est consommé? pourquoi? comment? avec quelles conséquences? Apparue en 1984 en médecine humaine (LAWSON, 1984), la pharmaco-épidémiologie est aujourd'hui initiée en médecine vétérinaire à la faveur de travaux principalement entrepris sur l'usage des antibiotiques et la résistance bacté-

rienne aux antibiotiques. Elle est considérée dans cette approche comme un "effet secondaire" de l'usage des antibiotiques.

ÉTUDE DU LIEN ENTRE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : LES APPORTS DE LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Les études pharmaco-épidémiologiques descriptives

De multiples réunions scientifiques internationales se sont tenues ces dernières années sur le thème de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine vétérinaire, à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé ou de l'Office International des Épizooties. Les conclusions convergent autour de la nécessité de mettre en œuvre, en médecine vétérinaire, des systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques, mais aussi de l'utilisation des antibiotiques (ANONYME, 1998). La connaissance de l'utilisation des antibiotiques en productions animales est nécessaire pour répondre au besoin de transparence exprimé par les consommateurs (WADMAN, 2001). Elle répond aussi à une nécessité scientifique pour étudier la relation entre consommation antibiotique et résistance, pour disposer des informations nécessaires à l'analyse des risques et permettre de mener une politique de conseil en matière d'usage vétérinaire des antibiotiques et de vérifier son impact au fil des années (NICHOLLS et al., 2001).

La connaissance minimale recommandée en matière d'utilisation des antibiotiques en santé animale porte sur la surveillance des quantités totales utilisées dans ce secteur (NICHOLLS et al., 2001). Une description plus fine est cependant possible et requise pour une bonne connaissance de l'utilisation des antibiotiques et une bonne appréhension de la relation consommation antibiotique - résistance bactérienne.

La description complète de l'utilisation des antibiotiques comporte la nature des molécules utilisées, les quantités utilisées par animal, élevage ou espèce, les voies d'administration et schémas thérapeutiques employés, les indications thérapeutiques ou zootechniques de l'utilisation, les animaux concernés, leur âge et stade physiologique, et enfin les acteurs de l'utilisation des antibiotiques. Chacun de ces niveaux d'information revêt un intérêt vis-à-vis de l'étude de la relation entre consommation et résistance. En effet, le suivi des consommations par molécule permet au fil des ans de mettre en parallèle cette évolution de l'utilisation et celle de la résistance (DANMAP, 1999) ou de comparer, de pays à pays, résistance et utilisation. Connaître les indications majeures de l'usage des antibiotiques permet d'affiner cette lecture critique de l'évolution de la résistance dans le cas particulier des bactéries pathogènes. Il a par ailleurs été montré en médecine humaine que les schémas thérapeutiques employés n'ont pas tous la même influence sur l'émergence de la résistance (GUILLEMOT et al., 1998). Enfin,

déterminer quels sont les acteurs de l'utilisation des antibiotiques en élevage, tant dans le choix de la mise en œuvre du traitement que de la délivrance et de l'administration de l'antibiotique, permet de cibler à la fois la collecte des données et l'envoi de recommandations particulières le cas échéant.

La France a en 1999 initié, par une convention DGAL-AFSSA, des travaux destinés à recueillir ces informations dans les filières porcs et volailles. Outre le recueil assuré par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire des ventes de spécialités vétérinaires (MOULIN, 2001), des études descriptives plus détaillées ont été mises en œuvre dans les espèces porc et volailles auprès des différents acteurs de l'utilisation des antibiotiques en élevage, dont les éleveurs et praticiens vétérinaires. Ces études ont nécessité la consultation de documents divers tels que factures, ordonnances, documents de traçabilité en élevage. En effet, si certains pays comme le Danemark (BAGER, 2000) ont mis en œuvre des enregistrements informatisés et centralisés, la France dispose d'un réseau moins aisément mobilisable d'acteurs et d'informations. Ces études ponctuelles constituent un point de référence dont la valorisation complète au regard de l'étude de la résistance nécessite la collecte additionnelle de données nouvelles. En outre, menées au cours des années 2000-2001 ces études portent sur une période de transition des pratiques d'élevage, suite à l'interdiction de certains additifs alimentaires et au passage aux formules alimentaires dites "tout végétal". L'usage d'antibiotiques peut refléter une difficulté transitoire d'adaptation à ces changements (maîtrise difficile de l'entérite nécrotique notamment). Il est donc important de répéter ces études dont les résultats premiers ont par ailleurs pu initier une modifications des pratiques. Cette reconduction pourra bénéficier de la généralisation des documents de traçabilité tels que les fiches sanitaires d'élevage prévues par la réglementation sur l'inspection ante-mortem des volailles (arrêté ministériel du 08/09/00).

Les études pharmaco-épidémiologiques analytiques

Contrairement aux précédentes études conduites à l'échelle d'une population, l'unité d'observation et unité statistique des études analytiques est l'individu. Les données d'utilisation d'antibiotiques et de résistance bactérienne ne sont plus ici agrégées pour toute la population mais relevées conjointement pour chaque individu de la population d'étude. Il est alors possible, par des méthodes d'analyse de données telles que la régression logistique, de mettre en évidence un lien statistique entre usage et résistance. D'autres paramètres peuvent aussi être pris en considération. Ainsi les données du plan national de surveillance de l'antibiorésistance, collectées en 1999 et 2000 dans la filière poulet permettent cette analyse. Outre le prélèvement des caeca des poulets échantillonnés, les services vétérinaires assurent la collecte, auprès des groupements de producteurs et éleveurs, des commémoratifs relatifs à l'usage, dans le lot d'appartenance du poulet, des antibiotiques facteurs de croissance ou à visée thérapeutique. L'effet de ces

consommations antibiotiques enregistrées, mais aussi l'effet du type d'élevage (sur lequel est stratifié le plan de surveillance) ainsi que ceux des autres résistances, sur la probabilité d'isoler une bactérie résistante à un antibiotique donné, peuvent ainsi être appréhendés. Il a par exemple été possible, à partir des données obtenues en 1999 et en 2000 à propos de 391 isolats d'*Enterococcus faecium*, de montrer que la probabilité d'isolement d'*E. faecium* résistant à l'avilamycine est significativement liée à la consommation d'avilamycine (OR = 1,8 ; intervalle de confiance à 95 % = 1,1-3,0), mais aussi au type d'élevage ($p < 0,05$). Cette démarche analytique est complémentaire des études descriptives qui avaient permis à AARESTRUP et al. (1998, 2000a, 2000b) d'observer à partir de données écologiques une association entre quantités consommées d'avilamycine et pourcentage de résistance. À la différence du Danemark, la résistance d'*E. faecium* à l'avilamycine était absente en Finlande et Norvège, pays non utilisateurs (AARESTRUP et al., 2000b). Les pourcentages de résistance observés au Danemark différaient nettement selon l'espèce d'origine : le porc ou la volaille, espèces dans lesquelles la consommation d'avilamycine diffère elle aussi nettement (AARESTRUP et al., 1998). Enfin au fil des ans les diminutions de consommation d'avilamycine enregistrées au Danemark s'accompagnaient des mêmes variations observables sur la résistance (AARESTRUP et al., 2000a). L'analyse des données du plan de surveillance français a quant à elle permis la mise en évidence d'autres facteurs influençant la résistance tels que le type d'élevage et l'année de prélèvement. Le premier peut refléter l'influence des paramètres de conduite d'élevage tels que la densité et la durée d'élevage. Quand au second, il pourrait être rapproché d'une modification des pratiques; la durée de la période de consommation de l'avilamycine s'est accrue de 1999 à 2000. Mesurer l'impact de ces pratiques thérapeutiques (âge lors du traitement et durée de la prise médicamenteuse) et étudier plus précisément l'impact des conditions d'élevage telles que densité, taille des lots, durée d'élevage, devront être au centre des travaux analytiques futurs.

CONCLUSION

L'approche pharmaco-épidémiologique de l'étude de l'utilisation des antibiotiques et de la relation avec la résistance bactérienne aux antibiotiques, développée en France en productions animales, est aujourd'hui originale dans le domaine vétérinaire. Cette approche pharmaco-épidémiologique, au carrefour des disciplines : pharmacie, microbiologie et épidémiologie, permet de mieux appréhender l'utilisation des antibiotiques et ses conséquences. Elle concourt ainsi à la définition de l'usage raisonné des antibiotiques. La poursuite de ces travaux devra permettre d'améliorer l'enregistrement des consommations médicamenteuses par le choix d'une méthodologie de collecte aisément pérennisable telle qu'une centralisation

de documents de traçabilité en élevage et la définition d'une unité d'expression adaptée et pertinente.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier les éleveurs et vétérinaires pour leur collaboration aux travaux engagés, ainsi que Monsieur Didier GUILLEMOT pour ses conseils. Ce programme est financé par la Direction Générale de l'Alimentation du Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales.

BIBLIOGRAPHIE

- AARESTRUP (F.M.), BAGER (F.), MADSEN (M.), JENSEN (N.E.), MEYLING (A.), WEGENER (H.C.). – Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS* 1998; 106: 606-622.
- AARESTRUP (F.M.), BAGER (F.), ANDERSEN (J.S.). – Association between the use of avilamycin for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers: epidemiological study and changes over time. *Microb. Drug Resist.* 2000a; 6: 71-75.
- AARESTRUP (F.M.), KRUSE (H.), TAST (E.), HAMMERUM (A.M.), JENSEN (L.B.). – Association between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland and Norway. *Microb. Drug Resist.* 2000b; 6: 63-70.
- ANONYMOUS. – The Copenhagen recommendation. European Union Conference "The Microbial Threat" Copenhagen 7-10 September 1998.
- BAGER (F.). – DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 14: 271-274.
- DANMAP 99. – Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Danish Zoonosis Center, Copenhagen, July 2000; 47 p.
- GUILLEMOT (D.), CARBON (C.), BALKAU (B.), GESLIN (P.), LECOEUR (H.), VAUZELLE-KERVROEDAN (F.), BOUVENOT (G.), ESCHWEGE (E.). – Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factor for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279: 365-370.
- LAWSON (D.H.). – Pharmacoepidemiology: a new discipline. *British Med. J.* 1984; 289: 940-941.
- MOULIN (G.). – Surveillance of antimicrobial consumption - activities in France, 2nd OIE International Conference on Antimicrobial Resistance, 2-4 October 2001, Paris, France.
- NICHOLLS (T.), ACAR (J.), ANTHONY (A.), FRANKLIN (R.), GUPTA (Y.), TAMURA (Y.), THOMPSON (S.R.), THRELFALL (J.E.), VAN VUUREN (M.), WHITE (D.), WEGENER (H.), COSTARRICA (L.). – Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev. Sci. Tech. de l'OIE* 2001; 20: 841-847.
- WADMAN (M.). – Group urges survey of antibiotics in animals. *Nature* 2001; 409: 273.