

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

par Pascal SANDERS¹, Mireille GICQUEL¹, Florence HUMBERT²,
Agnès PERRIN-GUYOMARD¹, Gilles SALVAT³

RÉSUMÉ

Un programme de surveillance des taux de résistance aux antibiotiques chez des bactéries indicatrices (*Escherichia coli* et *Enterococcus faecium*) isolées de la flore intestinale du poulet de chair et du porc a été mis en place, en France, pour déterminer leurs évolutions en fonction du temps. Plusieurs antibiotiques représentatifs des classes d'antibiotiques utilisées comme médicaments vétérinaires ou comme facteurs de croissance ont été étudiés. Une évolution statistiquement significative du niveau de résistance à trois antibiotiques a été mise en évidence chez les souches d'*Enterococcus faecium* isolées chez le poulet de chair. L'hypothèse d'égalité des niveaux de résistance entre les différentes années d'études n'a pas pu être rejetée pour les souches d'*Enterococcus faecium* isolées chez le porc. Une réduction statistiquement significative de la résistance chez les souches d'*Escherichia coli* est observée pour la streptomycine et le triméthoprime pour celles isolées du poulet de chair et pour la streptomycine et l'apramycine pour celles isolées du porc.

SUMMARY

MONITORING PROGRAMME OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN SENTINEL BACTERIA ISOLATED FROM INTESTINAL FLORA OF PIGS AND POULTRY 1999-2001

A monitoring programme of antimicrobial resistance of sentinel bacteria (*Escherichia coli* and *Enterococcus faecium*) isolated from intestinal flora of poultry and pigs has been implemented to follow trends in France. Several antimicrobials representative of different antimicrobial families used as veterinary drugs and feed additives has been tested. A statistically significant variation between the different years has been observed for *Enterococcus faecium* strains isolated from poultry for resistance against three antimicrobials while the hypothesis of equality could not be rejected for pig strains. A statistically significant decrease of *Escherichia coli* resistance was observed in each animal species for two antimicrobials tested (streptomycin and trimethoprim in poultry, streptomycin and apramycin in pig).

¹ 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.

² LDA 22 - 5-7, rue du Sabot - 22440 Ploufragan.

³ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - Site de Ploufragan - Laboratoire de Recherches Avicole et Porcine - Zoopôle Les Croix - BP 53 - 22440 Ploufragan.

INTRODUCTION

Le développement de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes d'importance pour l'homme et la diffusion de la résistance de l'environnement relativement clos de l'hôpital dans la communauté sont une source d'inquiétude pour le monde médical et ont entraîné ces dix dernières années une forte mobilisation pour une meilleure maîtrise de l'utilisation des antibiotiques [ANONYMOUS (1998), ACAR et ROSTEL (2001)]. En Europe, les antibiotiques sont utilisés chez l'animal comme médicament vétérinaire et comme facteur de croissance. En tant que médicament vétérinaire, les antibiotiques destinés aux animaux sont soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui est délivrée après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de ces produits. Les molécules autorisées font parties des grandes familles d'antibiotiques et d'anti-infectieux, utilisées également en médecine humaine. La principale particularité des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire est que la majorité des molécules correspondent à des molécules anciennes et que peu de nouvelles molécules ont été développées ces dix dernières années. En tant que facteur de croissance, les antibiotiques sont autorisés après une évaluation européenne. Pour ce mode d'utilisation, la liste des molécules autorisées a été réduite après la suspension de l'autorisation d'une part de l'avoparcine, membre de la famille des glycopeptides, en 1997 et d'autre part de la spiramycine et la tylosine (macrolides), de la virginiamycine (streptogramines) et de la bacitracine zinc en 1999, après ré-évaluation de ces additifs vis-à-vis du risque de sélection de bactéries résistantes. Seuls, deux antibiotiques restent autorisés jusqu'en 2006 dans l'Union Européenne : l'avilamycine et le flavophospholipol.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les salmonelles existe depuis de nombreuses années en France, de même que la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des bovins (MARTEL et al., 2000). Dans la dernière décennie du 20^e siècle, la surveillance de la résistance aux antibiotiques, chez les bactéries isolées de la flore intestinale des animaux prélevés à l'abattoir, s'est développée dans plusieurs pays comme un indicateur des effets de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal en tant que facteur de croissance ou en tant que médicament vétérinaire (GNANOU et SANDERS, 2000). Ce type de surveillance est basé sur l'hypothèse que la flore intestinale des animaux constitue un réservoir bactérien important, exposé directement (voie orale) ou indirectement (élimination par voie biliaire, sécrétion de la muqueuse intestinale, apport de bactéries via l'environnement) à la pression de sélection générée par l'utilisation des antibiotiques. Le niveau de résistance des bactéries, isolées de la flore intestinale prélevée à l'abattoir, serait le reflet de l'exposition des animaux aux antibiotiques pendant leur période d'élevage (BAGER, 2000). Plusieurs niveaux d'études épidémiologiques sont alors possibles pour décrire la complexité de la flore bactérienne au niveau de l'individu, de la bande, de l'élevage ou au niveau global (DAVISON et al.,

2000). Les protocoles de prélèvements sont variables selon les études avec l'utilisation ou non de milieux sélectifs. Cependant l'isolement d'une souche issue de la flore intestinale d'un animal provenant d'un lot abattu, permet d'avoir un échantillonnage aléatoire de la flore totale d'une espèce animale et peut être considéré comme représentatif du taux de résistance au sein d'une espèce bactérienne au niveau d'une région (WRAY et GNANOU, 2000, FRANKLIN et al., 2001).

Un plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques du porc a été mis en œuvre à partir du premier semestre de l'année 1999 pour faire l'état des lieux des niveaux de résistance chez deux bactéries indicatrices *Escherichia coli* et *Enterococcus faecium* chez le poulet de chair puis à partir de l'année 2000 chez le porc. Ce plan de surveillance, supporté par le Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de la Forêt, a été mis en place avec le concours des services vétérinaires qui ont effectué les prélèvements de cæcum et de fèces à l'abattoir.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Plan de prélèvement

Le programme de surveillance a débuté en 1999 avec le poulet de chair puis s'est poursuivi en 2000 avec le porc. Les deux premières années, 600 prélèvements du contenu intestinal (contenu cæcal pour le poulet, contenu intestinal pour le porc) ont été réalisés dans dix abattoirs représentatifs de la production française par les techniciens des services vétérinaires selon une technique standardisée. À partir de la troisième année, le nombre de prélèvements a été calculé afin d'isoler une centaine de souches de chaque espèce bactérienne étudiée. Un prélèvement correspond à un animal unique d'une bande d'animaux. Lorsque cela est possible, le prélèvement était accompagné de la fiche d'élevage correspondant à la bande.

Isolement

Les prélèvements (cæcum, contenu intestinal) ont été transmis sous couvert du froid dans les plus brefs délais au laboratoire. Le contenu du cæca ou le contenu intestinal sont dilués au 1/10^e dans de l'eau peptonée tamponnée puis sont conservés au congélateur dans 25 % de glycérol jusqu'au dénombrement. Une dilution adéquate en tryptone sel est ensemencée sur les milieux d'isolement.

Pour chaque prélèvement, une souche présentant les caractéristiques morphologiques d'*Escherichia coli* sur milieu Mc Conkey a été ré-isolée puis identifiée à l'aide des tests biochimiques suivants (utilisation du glucose, fermentation du lactose, production d'H₂S et de gaz, production d'une β-galactosidase (test ONPG), utilisation de l'indole, utilisation du citrate sur milieu de Simmons). Les *E. coli* ont été sélectionnés sur la base des caractères suivants: Glucose +, ONPG +, H₂S -, gaz +, indole + et citrate -.

Pour chaque prélèvement, une souche ayant les caractères morphologiques d'*Enterococcus faecium* est isolée sur milieu m-enterococcus agar a été ré-isolée puis pré-identifiée à partir d'une culture en bouillon Todd Hewitt sur la base de tests biochimiques (catalase, mobilité, pigmentation, croissance à 45° sur milieu Todd Hewitt, croissance dans un milieu contenant 6,5% de NaCl, production de Pyrase, résistance au tellurite de potassium, croissance dans un milieu contenant 40% de bile de bœuf, hydrolyse de l'esculine, de l'arginine, du D(-) ribose, du D(-) sorbitol, du L(+) arabinose, du D(+) raffinose et du α -Dglucopyranoside. Les souches isolées sont conservées à - 20°C en bouillon peptoné glycérolé à 25 %.

Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

La détermination de la CMI des différents antibiotiques testés (tableau I) est réalisée par dilution en milieu liquide selon une technique en microplaques respectant les recommandations NCCLS (2000). Les antibiotiques suivants ont été obtenus chez Sigma : apramycine sulfate, chloramphénicol, érythromycine, vancomycine hydrochloride, ampicilline sodique sulfate de gentamicine, acide nalidixique sodique, sulfate de néomycine, sulfate de streptomycine, tétracycline hydrochloride et triméthoprime. L'avilamycine a été obtenue auprès de Lilly France, le chlorhydrate de ciprofloxacine auprès de Bayer, la virginiamycine auprès de Pfizer. Les dilutions sont déterminées à partir du titre en matière active donné par le fournisseur et sont réalisées en microplaque à partir d'une solution mère préparée selon les recommandations NCCLS (2000).

Tableau I.

Concentrations seuils utilisées pour classer les souches en sensibles ou résistantes en fonction des antibiotiques et des espèces bactériennes.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
	C Critique (µg/ml)	C Critique (µg/ml)
Ampicilline	16	16
Streptomycine	16	512
Gentamicine	8	512
Néomycine	8	-
Apramycine	8	-
Tétracycline	8	8
Chloramphénicol	16	16
Ciprofloxacine	2	-
Acide nalidixique	16	-
Triméthoprime	8	-
Erythromycine	-	4
Streptogramines*	-	2
Avilamycine +	-	8
Vancomycine	-	16

* Virginiamycine ou pristinamycine (voir texte).

+ Concentration seuil utilisée dans le programme de surveillance danois [AARESTRUP (2000), BAGGER (2000)].

Pour les streptogramines, la virginiamycine a été utilisée pour la détermination des CMI chez les souches *E. faecium* isolée du poulet en 1999 et 2000, et la pristiniamicine a été utilisée pour les souches provenant du porc en 2000 et pour les souches des deux espèces en 2001.

Après 18 à 24 h d'incubation sur gélose Trypticase Soja, des colonies isolées sont prélevées et mises en suspension dans une solution saline (NaCl, 0,9 %). Cette suspension est ajustée à une densité optique correspondant à un inoculum d'environ 10^8 UFC (Unité Formant une Colonie)/ml qui est ensuite dilué dans du bouillon inoculum final de l'ordre de $5,10^5$ UFC/ml dans la microplaque de CMI en présence d'antibiotique.

Les microplaques sont incubées dans une étuve à $35^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$ pendant 16 à 20 heures. Puis elles sont agitées à l'aide d'un agitateur de microplaques (TITRAMAX 100, Heidolph) et le trouble est observé à l'œil nu à l'aide d'un miroir. La concentration minimale inhibitrice correspond à la première concentration pour laquelle aucun trouble n'est observé. Au cours des 3 ans de programme, les micro-plaques ont été d'abord préparées au laboratoire pour l'année 1999 et pour une partie des analyses réalisées en 2000 (*E. coli*, poulet; 30% des souches *E. faecium* provenant du poulet) et analysé manuellement. Une méthode semi-automatique utilisant des microplaques contenant les gammes d'antibiotiques sous forme déshydratées (Treck Diagnostic) a été utilisée. Les micro-plaques sont inoculées à l'aide d'un automate (Auto-inoculator, Treck Diagnostic System) et analysées à l'aide d'un lecteur de micro-plaques (Sensitouch, Treck Diagnostic System) piloté par ordinateur (Sensititre, SAMS V2.1, Treck Diagnostic System). La méthode suit les lignes directrices NCCLS et les performances, deux techniques manuelle et semi-automatique ont été comparées pour s'assurer de l'absence de biais technique.

À chaque série d'étude de CMI et pour les deux types de méthode utilisés, une souche de référence est testée comme les autres souches. Pour *Escherichia coli*, on utilise *Escherichia coli* ATCC 25922 et pour *Enterococcus faecium*, la souche de référence est *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Le classement des bactéries en souches sensibles ou résistantes est effectué selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) ou de façon comparable à d'autres programmes de surveillance. Les concentrations seuils utilisées différencient les souches sensibles ou intermédiaires, des souches résistantes et sont reportées dans le tableau I. Le pourcentage de résistance correspond au nombre de souches ayant une CMI supérieure à la concentration seuil divisé par le nombre de souches testées.

Les fréquences de résistance sont comparés entre les années et entre les espèces animales par un test du Khi^2 avec un risque α de 5 %.

RÉSULTATS

Les tableaux II et III résument l'évolution de la résistance aux antibiotiques, sur 3 ans pour le poulet de chair et sur 2 ans pour le porc, pour les souches d'*Escherichia coli* et les souches d'*Enterococcus faecium* isolées de la flore intestinale des animaux prélevés à l'abattoir.

Les taux de résistance à la streptomycine et au triméthoprime des souches d'*Escherichia coli* isolées de la flore cœcale chez le poulet de chair décroissent significativement au plan statistique ($p < 0,05$) sur les trois années d'étude. Pour les autres antibiotiques, l'hypothèse d'égalité des taux de résistance entre les différentes années ne peut être rejetée au seuil de 5%. Chez les souches d'*Escherichia coli* isolées du porc, les taux de résistance à l'apramycine et à la streptomycine décroissent significativement entre 2000 et 2001 tandis que l'hypothèse d'égalité n'est pas rejetée pour les autres antibiotiques.

Pour les souches d'*Enterococcus faecium* isolées du contenu cœcal de poulets de chair, la réduction du pourcentage de résistance au chloramphénicol et aux streptogramines sur les trois années d'études est statistiquement significative ($p < 0,001$). L'hypothèse d'égalité des niveaux de résistance à l'avilamycine chez ces souches entre les trois années de l'étude est rejetée au seuil de 1%. Une augmentation significative de 28,8% du taux de résistance à l'avilamycine est observée entre 1999 et 2000 suivie d'une réduction de 20,4% en 2001. Pour la tétracycline, la gentamicine, la streptomycine, l'érythromycine et la vancomycine, l'hypothèse d'égalité des taux de résistance sur les 3 années ne peut pas être rejetée au seuil de 5%. Pour les souches d'*Enterococcus faecium* isolées des fèces de porcs, l'hypothèse d'égalité entre les années 2000 et 2001 ne peut être rejetée au seuil de 5% pour l'ensemble des antibiotiques testés.

Tableau II.

Évolution des pourcentages de résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* chez le poulet de chair et le porc.

	Poulet			Porc	
	1999	2000	2001	2000	2001
N	287	308	113	304	309
Ampicilline	50,5 %	51,8 %	46,0 %	24,3 %	25,9 %
Apramycine	12,8 %	13,4 %	5,3 %	17,7 %	1,0 %
Gentamicine	2,8 %	3,5 %	1,8 %	0 %	0,7 %
Néomycine	10,3 %	8,0 %	16,1 %	5,4 %	4,2 %
Streptomycine	59,9 %	51,7 %	47,8 %	72,9 %	59,0 %
Tétracycline	82,9 %	84,4 %	83,2 %	87,3 %	82,8 %
Chloramphénicol	19,9 %	15,9 %	12,4 %	19,7 %	19,8 %
Acide nalidixique	29,8 %	28,3 %	23,0 %	3,0 %	2,9 %
Ciprofloxacine	3,1 %	3,2 %	0,9 %	0 %	0,3 %
Triméthoprime	57,9 %	50,8 %	42,5 %	47,2 %	49,0 %

Tableau III.

Évolution des pourcentages de résistance aux antibiotiques d'*Enterococcus faecium* chez le poulet de chair et le porc.

	Poulet			Porc	
	1999	2000	2001	2000	2001
N	295	283	105	246	221
Ampicilline	6,8 %	9,2 %	2,9 %	1,2 %	0 %
Chloramphénicol	23,7 %	14,1 %	7,7 %	0,8 %	3,6 %
Tétracycline	88,8 %	93,3 %	90,5 %	79,3 %	78,7 %
Gentamicine	0,7 %	0,4 %	0 %	0 %	0,5 %
Streptomycine	17,9 %	24,4 %	23,8 %	50,0 %	48,9 %
Erythromycine	59,0 %	53,8 %	63,8 %	71,1 %	67,9 %
Streptogramines*	49,2 %	25,1 %	10,5 %	22,8 %	25,3 %
Vancomycine	5,8 %	5,7 %	4,8 %	3,3 %	3,2 %
Avilamycine	43,5 %	72,3 %	51,9 %	3,3 %	3,2 %

* Virginiamycine ou pristiniamycine (voir texte).

DISCUSSION

Quel que soit le mode d'utilisation des antibiotiques chez l'homme, les animaux, les végétaux ou dans les techniques de transformation des aliments, cette utilisation peut sélectionner des bactéries résistantes. Bien que l'étude de la résistance aux antibiotiques fasse l'objet de nombreuses publications scientifiques, notamment en terme d'élucidation des mécanismes de résistance et de leurs supports génétiques, les conditions de sélection de la résistance aux antibiotiques sont encore mal connues (GUILLEMOT et al., 1998). L'étude épidémiologique des relations entre l'utilisation des antibiotiques et le niveau de résistance se révèle complexe. En effet, l'apparition de la résistance peut être liée directement aux traitements mais le transfert horizontal des gènes de résistance, la transmission des bactéries entre sujets et leur persistance dans l'environnement, la résistance et les phénomènes de co-sélection pour les antibiotiques résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques font partie également des facteurs indirects impliqués dans la diffusion de cette résistance [PATERSON (2002), CHAUVIN et al. (2002)].

Les niveaux de résistance observés en France chez *Enterococcus faecium* sont différents entre le poulet de chair et le porc. Ainsi les taux de résistance à l'ampicilline, le chloramphénicol, la tétracycline, la vancomycine et l'avilamycine sont plus élevés chez les bactéries isolées de poulet de chair en comparaison de ceux isolés de porcs charcutiers. Inversement le niveau de résistance à l'érythromycine est un peu plus élevé chez le porc que chez le poulet de chair. Le taux de résistance aux streptogramines a diminué significativement chez la volaille avec une réduction d'un facteur 4 en 3 ans, tandis que le taux de résistance semble rester stable chez le porc. L'arrêt de

l'utilisation de la virginiamycine comme facteur de croissance en 1999 peut expliquer la décroissance rapide du taux de résistance aux streptogramines chez les souches isolées du poulet de chair mais ne semble pas suivi d'effet chez le porc. Ce phénomène a été également observé au Danemark (AARESTRUP, 2000) et pourrait s'expliquer au plan épidémiologique par les différences de durée de vie des animaux, des modalités différentes de production ("all in, all out" chez le poulet de chair) et de désinfection des élevages (vide sanitaire par bâtiment chez la volaille, vide sanitaire par salle pour le porc). En effet, le taux de résistance à un antibiotique est le résultat de la pression de sélection exercée par l'antibiotique et de la capacité de diffusion et de persistance dans l'environnement des bactéries étudiées [PATERSON (2002), GUILLEMOT et al. (1998)]. Le fait que la durée de vie est plus longue chez le porc que chez le poulet de chair pourrait expliquer en partie les niveaux de résistance aux antibiotiques globalement plus faibles chez le porc. Une grande partie des antibiotiques est utilisée pour contrôler les infections chez les jeunes animaux (poussins, porcelets). La persistance des bactéries résistantes au sein de la flore intestinale des animaux sera dépendante de la faculté de la population résistante de résider au sein de cette flore et de sa durée de survie dans l'environnement des animaux. L'intervalle de temps séparant l'administration de l'antibiotique du prélèvement est un facteur connu et pris en compte dans les études de pharmaco-épidémiologie sur la résistance aux antibiotiques chez l'homme [PATERSON (2002), GUILLEMOT et al. (1998)].

Chez le poulet de chair, le niveau de résistance élevé à l'avilamycine ainsi que sa variation sur les 3 années de surveillance pourrait s'expliquer par l'accroissement de son utilisation en élevage suite à l'arrêt des autres additifs encore utilisés jusqu'en 1997 et 1999 (CHAUVIN et al., 2002). Le chloramphénicol est interdit depuis une décennie, toutefois les niveaux de résistance chez *Enterococcus faecium* issu du poulet de chair et chez *Escherichia coli* isolés du poulet de chair et du porc restent élevés. La réduction statistiquement significative observée chez les souches d'*Enterococcus faecium* isolées du poulet de chair, sur les 3 ans de l'étude pourrait s'expliquer par les phénomènes de résistance multiple et de co-sélection et pourrait être un effet indirect de l'arrêt des facteurs de croissance. En effet, le phénotype de résistance au chloramphénicol est le plus souvent retrouvé sur des bactéries multi-résistantes qui pouvaient être sélectionnées par les facteurs de croissance. Dès lors que la pression de sélection du fait des facteurs de croissance n'existe plus, la résistance au chloramphénicol ne serait plus co-sélectionnée.

Pour *Escherichia coli*, les niveaux de résistance sont plus élevés chez le poulet par rapport au porc charcutier pour l'ampicilline, la néomycine, l'acide nalidixique et la ciprofloxacine et sont du même ordre de grandeur pour l'apramycine, la streptomycine, la tétracycline, le chloramphénicol et le triméthoprime. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à expliquer ces différences. Les différences de durée de vie des animaux, de modes

d'élevage doivent y contribuer. Les modalités d'utilisation des anti-infectieux peuvent également expliquer en partie ces différences. Dans le cas des fluoroquinolones, peu de molécules appartenant à cette famille ont une autorisation de mise sur le marché pour le porc. Celles qui en possèdent une, concernent uniquement les traitements administrés par injection. Tous ces facteurs pourraient contribuer à une pression de sélection plus faible dans cette espèce animale, par rapport au poulet de chair où plusieurs fluoroquinolones ont une autorisation de mise sur le marché pour des traitements par voie orale.

Pour les autres antibiotiques, les hypothèses concernant les facteurs ayant contribué aux variations significatives de niveaux de résistance ne sont pas toujours facilement élaborées par un simple raisonnement. Ces variations pourraient être associées à des changements de pratiques en terme d'antibiothérapie mais également à des changements de pratiques d'élevage (changement d'alimentation) entraînant des variations d'équilibre en terme de population bactérienne. D'autres phénomènes tel que la diffusion épidémique de clones résistants pourraient également entraîner des modifications du niveau de résistance. Dans ce cas, seule une analyse des souches par des outils de biologie moléculaire permettrait d'une part de compléter les informations acquises sur les phénotypes de résistance et d'autre part, de distinguer au sein de populations bactériennes, les phénomènes de diffusion clonale de souches résistantes ou les transferts de gènes de résistance.

Au cours de ces 3 années de surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries indicatrices de la flore intestinale, des variations de taux de résistance ont été observés. L'arrêt de l'utilisation des facteurs de croissance semble suivi d'une réduction du niveau de résistance des souches d'*Enterococcus faecium* isolées du poulet de chair mais n'a pas été suivi d'une réduction rapide de ce niveau de résistance chez le porc. Le niveau de résistance à d'autres antibiotiques décroît également mais l'interprétation de ces variations n'est pas toujours évidente et peut être le résultat de la variation d'autres facteurs.

Pour être interprétées, ces variations de résistance doivent être suivies sur plusieurs années et supposent de recueillir en parallèle des informations pharmaco-épidémiologiques complétées par la caractérisation du support génétique des phénotypes de résistance.

REMERCIEMENTS

Ce programme de surveillance est financé par une convention de la Direction Générale de l'Alimentation, Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de la Forêt.

BIBLIOGRAPHIE

- 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.* 2000 ; 6 : 63-70.
- ACAR (J.), ROSTEL (B.). – Antimicrobial resistance: an overview. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2001 ; 20 : 797-810.
- 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.
- CHAUVIN (C.), MADEC (F.), LE BOUQUIN (S.), SANDERS (P.). – Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques. *Bull. Acad. Vét. Prat. France* 2002 ; ce numéro.
- DAVISON (H.C.), LOW (J.C.), WOOLHOUSE (E.J.). – What is antibiotic resistance and how can we measure it? *Trends in microbiology* 2000 ; 8 : 554-559.
- FRANKLIN (A.), ACAR (J.), ANTHONY (F.), GUPTA (R.), NICHOLLS (T.), TAMURA (Y.), THOMPSON (S.), THRELFALL (E.J.), VOSE (D.), VAN VUUREN (M.), WHITE (D.G.), WEGENER (H.C.), COSTARRICA (M.L.). – Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2001 ; 20 : 859-870.
- GNANOU (J.C.), SANDERS (P.). – Antibiotic resistance in bacteria of animal origin: methods in use to monitor resistance in EU countries. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 15 : 311-322.
- 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.
- MARTEL (J.L.), TARDY (F.), BRISABOIS (A.), LAILLER (R.), COUDERT (M.), CHASLUS-DANCLA (E.). – The french antibiotic resistance monitoring programs. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 275-283.
- NCCLS. – National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard. Fifth Edition Document M7-A5, Vol 20, 2, January 2000.
- PATERSON (D.L.). – Looking for risk factors for the acquisition of antibiotic resistance: a 21st century approach. *CID* 2002 ; 34 : 1564-1567.
- WRAY (C.), GNANOU (J.C.). – Antibiotic resistance monitoring in bacteria of animal origin: analysis of national monitoring programmes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 291-294.