

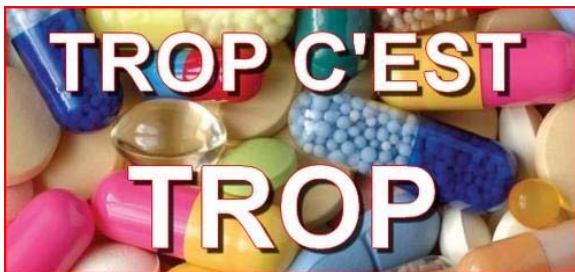
Utilisation des antibiotiques en santé animale : progrès et points critiques

par Arlette Laval



Dans l'euphorie de leur découverte et de leurs multiples applications, les antibiotiques ont été utilisés de façon beaucoup trop libérale pendant des décennies en élevage et même, en dehors du règne animal, dans bien d'autres secteurs de l'agriculture. Du fait de la perte d'activité de nombreuses molécules et des difficultés rencontrées dans le traitement des maladies infectieuses humaines, leur usage s'est progressivement restreint en Europe, sous l'impulsion des pays scandinaves. L'état va encore se resserrer en France avec la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, qui encadre une partie des mesures préconisées dans le plan Ecoantibio 2017 du Ministère de l'agriculture^{1,2}. Il n'est évidemment pas question de les interdire en médecine vétérinaire, car ils sont indispensables à la santé et au bien-être animal, et par voie de conséquence à la sécurité sanitaire du consommateur. Par contre, leur prescription doit être strictement encadrée pour éviter abus et mauvaises pratiques. La nécessité de préserver leur efficacité pour la médecine humaine a suscité une large prise de conscience entraînant adhésion de tous les opérateurs des filières animales.

La restriction doit être quantitative et qualitative.



Les volumes distribués ont globalement beaucoup régressé depuis l'interdiction des antibiotiques facteurs de croissance, totale à partir de la fin de l'année 1995³. Il faut cependant éviter que la restriction ne porte que sur des molécules anciennes, nécessitant des posologies relativement élevées, donc de gros tonnages, au profit de molécules modernes plus efficaces. Par exemple, le traitement d'une infection respiratoire de gravité modérée avec une tétracycline dont la posologie est de 20 mg/kg/jour pendant 5 jours conduit à distribuer 100 grammes par kg de principe actif.

L'utilisation d'une fluoroquinolone, dont la posologie est de 8 mg/kg, sous forme d'une injection unique conduira à l'utilisation d'un poids 12 fois moindre, pour une efficacité de surcroît très supérieure. C'est la raison pour laquelle la réduction de l'utilisation prend en compte, outre les volumes bruts, le nombre de traitements et de jours de traitement par animal. Il est en effet impensable de remplacer, par exemple, les tétracyclines par des fluoroquinolones et les pénicillines par des céphalosporines de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, car ces antibiotiques, dits « critiques⁴ », sont indispensables à la médecine humaine. Ces molécules ne doivent plus être utilisées en première intention. Leur prescription doit être fondée sur un examen de laboratoire établissant la pertinence du choix sur la base de l'antibiogramme, établissant que tous les autres antibiotiques sont inefficaces. La comparaison internationale de l'usage des antibiotiques est faite sur la base de critères précis d'évaluation, en particulier la DDD (defined daily dose) et l'ALEA ((animal level of exposure to antimicrobials).

Les objectifs de la restriction

Le premier objectif est sanitaire : l'utilisation d'un antibiotique crée inévitablement l'apparition de résistances. La rapidité de l'émergence et de la diffusion des résistances dépend de nombreux facteurs, avec deux conséquences : un impact sur la flore pathogène, qui rend les traitements moins efficaces ou même totalement inefficaces, et un impact sur la flore commensale, en particulier digestive, qui permet l'échange et la diffusion des gènes de résistance. Ce phénomène est plus sournois et plus lourd de conséquences pour l'environnement, mais il est mal évalué à l'heure actuelle. Les aspects environnementaux doivent être pris en compte avec une attention

¹ Ministère de l'agriculture et de la forêt. Plan Ecoantibio 2017. Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires.

² ANSES. Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Avril 2014, 218 pages.

³ Les antibiotiques facteurs de croissance ou régulateurs de flore ont été utilisés à partir de 1970 dans l'alimentation animale afin de réguler les fermentations microbiennes et d'épargner les nutriments. Incorporés à des doses de 10 à 50 ppm, très inférieures aux doses thérapeutiques, ils étaient distribués pendant toute la durée de la croissance, chez le porc, les volailles et les jeunes ruminants. Ils permettaient ainsi d'augmenter l'efficacité alimentaire et de promouvoir la croissance. Ils ont rapidement été suspectés de susciter l'apparition de résistances et leur usage a progressivement été restreint jusqu'à leur interdiction totale au 1^{er} janvier 1996 avec l'interdiction des 4 dernières molécules autorisées : monensin, avilamycine, flavophospholipol et salinomycine.

⁴ On entend par antibiotiques critiques des antibiotiques considérés comme très précieux en médecine humaine car ce sont les seuls recours dans certaines circonstances. Ils ne doivent pas être utilisés en première intention en médecine vétérinaire. A ce jour, ce sont les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations mais leur liste peut évoluer à tout moment.

particulière pour la filière piscicole évidemment concernée au premier chef. Dans les deux cas, la résistance développée par des bactéries animales constitue un danger pour la santé humaine, soit directement s'il s'agit de bactéries zoonotiques, soit indirectement par la diffusion des gènes de résistance.

Les multirésistances sont particulièrement importantes avec deux sortes de bactéries : les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et les entérobactéries, en particulier salmonelles et colibacilles, productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE). Ce sont elles qui justifient toutes les mesures de restriction mises en place dans le recours aux antibiotiques critiques. Toutes les filières de production animale sont concernées, mais les SARM sont surtout identifiés chez le porc, où circule un clone bien défini (la souche ST398), heureusement assez peu virulent. La France est peu contaminée en comparaison avec d'autres pays européens, mais il convient d'être très vigilant pour éviter sa diffusion. Une enquête déjà ancienne (Madec 2010) faisait état d'une prévalence de 2,7% en France contre 41,3% en Allemagne, 51,2% en Espagne et 36% en Belgique. Des travaux récents font état de la présence de SARM dans le lait de vache, mais, en France, ce phénomène est rare, très localisé et il ne s'agit pas du même clone que chez les porcins (Haenni et al, 2014). La prévalence est beaucoup plus importante dans d'autres pays européens, en particulier en Grande Bretagne, mais reste toujours très irrégulière (Paterson et al 2014). Les colibacilles et salmonelles porteurs de BLSE sont surtout préoccupants dans les filières volaille et veau de boucherie. Le recours exagéré aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations chez le poussin est responsable de cette situation dans la filière avicole qui constitue indiscutablement un réservoir de gènes BLSE. Une étude néerlandaise montre d'ailleurs que les professionnels de l'aviculture sont plus souvent colonisés par ces bactéries que la population n'étant pas en contact avec des volailles. Ces bactéries peuvent ensuite être isolées dans l'environnement (Laube et al 2014). Chez le veau de boucherie, ces bactéries sont également présentes d'une façon préoccupante, et on commence à les retrouver dans les sols où elles semblent pouvoir persister pendant plusieurs mois (Hartmann et al 2014). Le danger représenté par les BLSE réside aussi dans le fait que les souches sont souvent résistantes à beaucoup d'autres antibiotiques, soit du fait d'une sélection antérieure soit par co-sélection.

L'émergence de souches résistantes explique que de nouvelles molécules aient été développées pendant des décennies. Mais cette marche en avant est freinée par les coûts de développement et par la nécessité de réserver les nouveaux traitements à la médecine humaine. La médecine vétérinaire devra dorénavant se contenter des antibiotiques actuellement disponibles et les utiliser au mieux pour conserver leur efficacité. C'est pourquoi leur usage ne doit pas seulement être prudent, il doit aussi être intelligent. Il convient en effet d'éviter les rechutes, nécessitant le renouvellement des traitements avec un très lourd impact sur la résistance.

Un deuxième objectif peut aussi être mis en évidence : il est moral, éthique et sociétal, visant la restauration de la confiance face à des filières de production accusées d'avoir bradé ces précieuses molécules pour augmenter la vitesse de croissance et masquer de mauvaises pratiques d'élevage.

Que faire dans ces conditions ?



Il est évidemment impossible de renoncer totalement aux traitements curatifs, puisque les animaux malades doivent être soignés. Il est impératif d'une part d'éviter les abus, d'autre part de prévenir l'apparition des infections. Le dernier rapport de l'ANSES sur le sujet préconise l'abandon, dès que ce sera possible, de l'usage préventif, pourtant intéressant pour éviter l'apparition des signes cliniques dans un environnement infecté⁵. Des résultats durables ne peuvent être espérés qu'en réduisant l'exposition aux agents pathogènes, ce qui, dans toutes les filières, implique une maîtrise des contaminations des reproducteurs. Il apparaît en effet de plus en plus évident que les jeunes sujets sont contaminés par leurs mères. Le phénomène est bien connu chez le porc, les volailles, le lapin, et commence à devenir évident aussi chez le veau.

Le contrôle des infections et du portage asymptomatique des mères est donc la mesure la plus importante à mettre en place. Dans la filière porcine, le dépeuplement et repeuplement des élevages avec des animaux sains permet d'éviter presque tous les traitements anti-infectieux tout en améliorant les performances, avec un retour sur investissement en moins de 18 mois. L'élevage étant assaini, il doit être protégé des réinfections, ce qui implique des installations fermées et protégées, ainsi qu'une sécurisation des approvisionnements en animaux, mais aussi de l'aliment, de l'eau et du matériel. La qualité de l'aliment et de l'eau est particulièrement importante car la pathologie digestive est dans toutes les espèces une cause majeure du recours aux antibiotiques. Il importe donc

⁵ ANSES. Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Avril 2014, 218 pages.

de veiller à la qualité de l'aliment à la fois en termes de sécurité microbiologique, de digestibilité et de modes de distribution. L'achat des reproducteurs doit faire l'objet de précautions attentives car de nombreuses infections arrivent dans un élevage indemne avec des animaux contaminés. Une attention particulière sera portée aux animaux porteurs de SARM et de BLSE. Un pays faible consommateur d'antibiotiques comme la Suède a ainsi importé des grands parentaux de poulets de chair porteurs de bactéries et se trouve actuellement confronté à une prévalence de 50% (Nilsson et al 2014).

Les infections bactériennes et virales présentes dans les élevages doivent être neutralisées par de bonnes pratiques d'hygiène et une séparation stricte des secteurs en fonction de l'âge des animaux. C'est évidemment plus facile pour les volailles de chair, les porcins, les poissons, le lapin, que pour les ruminants, mais des efforts doivent être faits dans toutes les filières. La mise au point de vaccins est plus importante que jamais et elle est souvent très efficace : l'apparition du circovirus de type 2 dans la filière porcine dans les années 90 s'est accompagnée d'une recrudescence importante des traitements antibiotiques, seuls capables de réduire la mortalité consécutive à l'explosion des infections bactériennes sous l'effet de l'immunodépression provoquée par le virus. Dès qu'un vaccin a été disponible, la consommation globale d'antibiotiques dans cette filière s'est trouvée très sensiblement réduite et ne cesse depuis de diminuer. Le contrôle des infections digestives respiratoires passe obligatoirement par l'amélioration des conditions de logement, et en particulier de la ventilation. **D'une façon générale le confort et l'hygiène sont des clés importantes de la maîtrise de la santé des animaux d'élevage.** La rénovation des élevages constitue aussi l'une des solutions permettant de mieux maîtriser la santé, donc la nécessité de traiter.

La recherche d'alternatives aux antibiotiques est très active, mais les produits identifiés sont encore mal évalués sur le plan de leur efficacité et de leur innocuité. Il convient donc d'être vigilant. Il faut aussi éviter de désespérer les éleveurs, sous peine de voir réapparaître des molécules interdites en Europe, comme l'ont récemment détecté les autorités néerlandaises avec l'utilisation frauduleuse de furazolidone chez le veau⁶.

Enfin, une voie de recherche d'avenir, bien qu'encore balbutiante est la voie génétique, avec sélection de souches résistantes à certains agents pathogènes.

Des résultats déjà prometteurs dans la plupart des pays européens

En France, la prise de conscience de tous les opérateurs des filières de production animale : éleveurs, vétérinaires, pouvoirs publics, a d'ores et déjà permis d'obtenir des résultats, dans toutes les filières. Les équipes d'épidémiologistes de l'ANSES et les organisations professionnelles, IFIP⁷ en particulier, suivent les consommations annuelles depuis plusieurs années. La baisse est sensible à la fois pour l'ensemble des antibiotiques et aussi pour les antibiotiques critiques. La filière porcine, qui a pris en mains dès 2010 la restriction de l'usage des céphalosporines, a fait reculer la consommation de 52% en un an. Toutes les alternatives sont étudiées avec attention et déjà mises en place pour beaucoup d'entre elles.



La démarche est très avancée en Europe. Le reste du monde est conscient des enjeux, des mesures sont progressivement mises en place, mais d'une façon générale, avec beaucoup de retard. C'est ainsi que le Canada a interdit l'usage des antibiotiques facteurs de croissance il y a seulement quelques mois, avec donc un retard de près de 10 ans sur les pays européens et les USA en sont encore à travailler sur une démarche volontaire de la part des fabricants. Il en est de même dans de nombreux pays d'Asie où la circulation de souches résistantes est beaucoup plus préoccupante que chez nous, avec des conséquences très directes sur la santé humaine.

⁶ http://www.nvwa.nl/txmpub/files?p_file_id=2206662 : Press release NVWA 26-06-2014

⁷ IFIP : Institut de la filière du Porc

Références

Alain Hartmann A., Locatelli A., Amoureux L., Depret G., Jolivet C, Gueneau5 E., Neuwirth C. 2012, Occurrence of CTX-M producing *Escherichia coli* in soils, cattle, and farm environment in France (Burgundy region). *Frontiers in Microbiology*, **3**, article 83, 7 pages.

Haenni M, Châtre P, Tasse J, Nowak N, Bes M, Madec JY, Laurent F. 2014. Geographical clustering of mecC-positive *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in France. *J Antimicrob Chemother.*, **69**, 2292-2293.

Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Rösler U. 2014. Transmission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from broiler chicken farms to surrounding areas. *Vet Microbiol.*, **172**, 519-527.

Madec J.Y. 2010. Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) chez les animaux en France : prévalence et résistances associées. *Bull. Acad. Vét. France*, **163**, 275-280.

Paterson GK, Morgan FJ, Harrison EM, Peacock SJ, Parkhill J, Zadoks RN, Holmes MA. 2014. Prevalence and properties of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in bovine bulk tank milk in Great Britain. *J Antimicrob Chemother.* **69**, 598-602.

Nilsson O, Börjesson S, Landén A, Bengtsson B. 2014. Vertical transmission of *Escherichia coli* carrying plasmid-mediated AmpC (pAmpC) through the broiler production pyramid. *J Antimicrob Chemother.* **69**, 1497-1500.