



Antibiorésistance en santé animale

Dossier du participant

04

novembre 2014

Auditorium - Siège de l'Anses
Maisons-Alfort

ÉDITORIAL

L'Anses organise cette année sa 5^{ème} journée sur l'antibiorésistance dans les filières animales. Cette journée s'inscrit en ce sens dans la continuité de l'engagement fort de l'Agence sur une problématique majeure, tant en santé animale qu'en santé publique. En 2013, cet événement avait associé la présentation de notre second rapport sur la pharmacovigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires. Toutefois, la pharmacovigilance n'est pas uniquement centrée sur l'antibiotique mais couvre l'ensemble du médicament vétérinaire. Nous avons donc souhaité, cette année, en présenter le bilan au cours d'une présentation spécifique.

Cette 5^{ème} journée sur l'antibiorésistance est désormais ancrée dans le paysage de la recherche et de l'évaluation des risques dans ce domaine. Elle est l'occasion de faire le bilan annuel des travaux de l'Agence et de mesurer les évolutions d'une année sur l'autre. Outre la présentation désormais traditionnelle et attendue des résultats de nos dispositifs de surveillance des consommations d'antibiotiques et de l'antibiorésistance, des éclairages plus spécifiques seront présentés. Ainsi, les principaux enseignements qu'il faut retenir des périmètres et des résultats comparés de la surveillance de l'antibiorésistance animale et alimentaire en France et aux États-Unis seront exposés. Également, des premiers résultats sur la surveillance de l'antibiorésistance en filière piscicole seront discutés.

Les résultats enregistrés cette année tant sur le plan du volume des ventes, de l'utilisation raisonnée des antibiotiques, ou de la surveillance des résistances des bactéries associées aux pathologies animales sont encourageants, même si des améliorations notables restent à entreprendre. La combinaison du travail de sensibilisation et d'alerte de l'Anses (notamment dans le cadre des conclusions de son auto-saisine publiée en juin 2014), de la structuration de plans de lutte déclinés par les professionnels et de la mise en œuvre du plan Ecoantibio par le ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, ont assurément contribué à ces résultats prometteurs, mais qui restent à confirmer sur la durée.

Préserver l'efficacité des antibiotiques pour le traitement des maladies de l'homme et de l'animal est un défi majeur pour les années à venir, tant les espoirs sont faibles de voir apparaître de nouvelles familles d'antibiotiques dans un futur proche. Les approches multifactorielles pour la prévention des maladies animales constituent des voies prometteuses pour la maîtrise des maladies animales, tout en limitant le recours aux antibiotiques.

Gageons que cette 5^{ème} journée de l'Anses consacrée au sujet sera l'occasion d'échanges fructueux entre les acteurs des filières animales, les conférenciers et l'audience, dans le but de préserver l'efficacité de ce bien commun que sont les antibiotiques.

Marc MORTUREUX
Directeur général de l'Anses

OUVERTURE

Marc MORTUREUX

Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Anses

Marc MORTUREUX a exercé des responsabilités aussi bien dans le secteur public que dans le privé : Peugeot, Technip géoproduction, Compagnie générale de géophysique, Airparif. Il a dirigé le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE). Il a fait partie de l'équipe dirigeante de l'Institut Pasteur de 2006 à 2008, avant de diriger le cabinet du secrétaire d'État chargé de l'industrie et de la consommation. Il dirige l'Anses depuis 2010.

Jean-Yves MADEC

Coordinateur du pôle antibiorésistance de l'Anses

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches et chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses-site de Lyon. Membre du Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), président du groupe vétérinaire du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur l'étude des mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

Modérateurs

Gilles SALVAT

Directeur de la santé animale et du bien-être des animaux - Anses

Gilles SALVAT est vétérinaire et docteur en microbiologie. Après une carrière de chercheur dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments au sein du laboratoire de l'Anses de Ploufragan/Plouzané, il exerce les fonctions de directeur de ce laboratoire et de directeur de la santé animale et du bien être des animaux de l'Anses. A ce titre, il se préoccupe depuis 2 ans des problématiques de recherche et d'évaluation des risques qui concernent le bon usage des antibiotiques en santé animale, la résistance aux antibiotiques des bactéries d'origine animale et les alternatives possibles à l'utilisation de ces molécules en élevage.

Jean-Pierre ORAND

Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire - Anses

Jean-Pierre ORAND est le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire depuis juillet 2010. Jean-Pierre ORAND est diplômé de l'école nationale vétérinaire de Lyon. Il a auparavant travaillé au sein des services vétérinaires français puis à la Direction générale de l'alimentation au sein du ministère en charge de l'agriculture dans les secteurs de l'hygiène alimentaire, des médicaments vétérinaires, de l'alimentation animale et des affaires internationales pendant 10 ans. Il a négocié plusieurs accords de coopération et mis en place des jumelages avec des pays tiers et a été le délégué officiel de la France auprès de l'OMC pour l'accord sanitaire et phytosanitaire.

BILAN 2013 DES VENTES D'ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Gérard MOULIN

Agence nationale du médicament vétérinaire - Anses

Gérard MOULIN est directeur de recherches, adjoint au directeur de l'Anses / ANMV, en charge en particulier des questions relatives à l'antibiorésistance. Responsable du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Participation aux comités et groupes de travail nationaux, européens et internationaux traitant d'antibiorésistance. Président du Comité des médicaments vétérinaires de 2002 à 2010. Président de l'AMEG (Antimicrobial Expert Group) et du JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group).

Résumé

L'Agence a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires sur la base de la ligne de l'OIE (Chapitre 6.8 du code des animaux terrestres) en collaboration avec le Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires (SIMV) et le soutien du ministère chargé de l'Agriculture.

Ce suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent et couvre 100 % des médicaments autorisés¹. Les laboratoires fournissent également une estimation répartition par espèces de destination.

Quels sont les principales évolutions observées :

- Les volumes de ventes

En 2013, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 699 tonnes, il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi. Les résultats de l'année 2013 confirment la diminution des volumes de ventes observée les années précédentes (- 46,7 % depuis 1999, - 34 % sur les 5 dernières années, - 10,6 % entre 2012 et 2013).

- L'exposition des animaux aux antibiotiques

Les tonnages vendus ne traduisent pas précisément l'utilisation des antibiotiques compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques. En effet, les antibiotiques récents nécessitent l'administration d'une quantité plus faible d'antibiotiques.

Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est nécessaire de prendre en compte la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps.

Le calcul de l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) montre que **l'exposition globale en 2013 a diminué de 7,3 % par rapport à l'année 2012.**

¹ - L'utilisation hors AMM de médicaments vétérinaires est partiellement prise en compte dans les déclarations des industriels. Le recours exceptionnel à la prescription et à l'utilisation hors AMM de médicaments humains ou de préparations extemporanées contenant des antibiotiques dans le cadre des dispositions de la cascade (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique) n'est pas pris en compte.

Entre 2012 et 2013, l'exposition aux antibiotiques a diminué de 6,6 % pour les bovins, de 5,4 % pour les volailles, de 4 % pour les porcs et de 1,7 % pour les carnivores domestiques. Elle a augmenté de 3,6 % pour les lapins.

Sur les 5 dernières années on observe une diminution globale de l'exposition de 15,7 %.

Elle diminue de chez les lapins (-30 %), chez les porcins (-27,7 %), chez les volailles (-12,3 %), les carnivores domestiques (-10 %) et augmente de 0,2% chez les bovins.

Toutes espèces animales confondues, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en 2013 est pour la première fois inférieur à celui de 1999, année de lancement du plan de surveillance (- 5,5 %).

Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations et les fluoroquinolones

Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations et les fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme.

- Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations

Sur les 15 années de suivi, le niveau d'exposition des animaux aux Céphalosporines a été multiplié par 2,5. Sur les 5 dernières années, l'exposition aux Céphalosporines de 3^e et 4^e générations a augmenté de 14,1 %. Après une stabilisation entre 2010 et 2012, on observe en 2013 une diminution importante de l'exposition aux Céphalosporines (- 9,8 % par rapport à 2012).

Entre 2012 et 2013, l'exposition a diminué de 11 % chez les bovins, de 9,3 % chez les porcins, mais on observe chez les carnivores domestiques cette année une augmentation très importante de l'exposition (+ 25%).

L'efficacité de l'initiative de la filière porcine de restreindre volontairement l'utilisation des céphalosporines de dernières générations est confirmée. Une diminution de 65,6% est ainsi observée depuis la mise en place de cette mesure en 2010.

- Les fluoroquinolones

Sur les 15 années de suivi, le niveau d'exposition des animaux aux Fluoroquinolones a été multiplié par 2. Sur les 5 dernières années, l'exposition aux Fluoroquinolones est restée quasiment stable (+ 0,4 %).

Entre 2012 et 2013, l'exposition aux Fluoroquinolones est en légère baisse (- 1,5 %) si l'on prend en compte l'ensemble des espèces animales. Elle a diminué chez les volailles (- 7,3 %), chez les bovins (- 3,1 %), et augmenté de 1,6 % chez les porcins, et chez les carnivores domestiques (+12,2 %).

Conclusion

En France, de nombreuses initiatives pour promouvoir l'usage prudent des antibiotiques ont été mises en place depuis fin 2010 :

- initiative de la filière porcine sur la limitation de l'utilisation des Céphalosporines,
- charte de bon usage des traitements médicamenteux en élevage cynicole,
- mise en place en médecine vétérinaire du plan national EcoAntibio 2017 qui vise une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques (toutes familles confondues) en 5 ans.
- recommandations de l'Anses suite aux résultats de son autosaisine sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale

En 2 ans, la réduction observée est de 12,7 %, elle est donc pour l'instant en ligne avec l'objectif du plan Ecoantibio2017.

BILAN 2013 DU RÉSEAU RÉSAPATH : ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTÉRIES PATHOGÈNES DES ANIMAUX

Jean-Yves MADEC

Laboratoire de Lyon - Anses

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches et chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses-site de Lyon. Membre du Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), président du groupe vétérinaire du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur l'étude des mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

Résumé

Le réseau RESAPATH, créé en 1982 sous le nom de RESABO (pour BOvins), collecte les données d'antibiogrammes de bactéries animales provenant de quatre-vingt seize départements français. Elles sont issues d'animaux malades traités par les vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de clientèle. Sous la gouvernance de l'Anses, le RESAPATH est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané, et de nombreux dispositifs (dont l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels) fiabilisent la qualité des données recueillies. Le périmètre du RESAPATH augmente encore en 2013 (progression ininterrompue depuis 2005). Il compte 67 laboratoires adhérents (64 en 2012) et a collecté 33 428 antibiogrammes (31 211 en 2012). Toutes les espèces animales sont représentées, le différentiel en 2013 résultant d'une couverture accrue des animaux de compagnie.

La répartition des antibiogrammes par espèce animale est la suivante : bovins (28,2 %), chiens (20,0 %), volaille (19,6 %), suivis des équidés (9,3 %), des porcs (7,6 %) et des chats (4,9 %). La principale bactérie isolée est *Escherichia coli*, qui représente 75 % des souches testées chez la volaille, 50-55 % chez les bovins et le porc, et 25 à 35 % chez les petits ruminants, les lapins et les chats. *E. coli* ne vient en deuxième position que chez les chiens (derrière les staphylocoques à coagulase positive) et chez les équidés (derrière les streptocoques).

Le RESAPATH est le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), qui fédère par ailleurs seize réseaux de surveillance de l'antibiorésistance chez l'Homme, en ville et à l'hôpital. Cette intégration permet la mise en commun permanente des données humaines et animales de la résistance bactérienne, et en assure une vision conjointe, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés. De plus, la surveillance phénotypique du RESAPATH est très étroitement associée - point fondamental - à une surveillance moléculaire, qui permet d'évaluer plus finement la portée des enjeux de santé publique lorsque des mécanismes de résistance ou des clones bactériens identiques sont retrouvés chez l'homme et l'animal (Béta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE), *Escherichia coli* ST131, SARM ST398, ...).

Comme chaque année, un focus particulier est réalisé sur la résistance aux antibiotiques critiques (céphalosporines de troisième et quatrième générations (C₃G/C₄G) et fluoroquinolones). En 2013, le taux le plus élevé de résistance aux C₃G/C₄G est de l'ordre de 10 %. C'est le cas pour les poules / poulets, le chien et le chat. Il est inférieur à 10 % dans les autres espèces : veaux (7,7 %), équidés (7 %), porcs (3,3 %), bovins adultes (2 %), dindes (1 %). Une décroissance est observée pour quasiment toutes les espèces animales (sauf le chat). Pour une espèce animale donnée, ce taux dépend néanmoins de la pathologie considérée. S'agissant des fluoroquinolones, les tendances sont plus variées, à la baisse (bovins, dindes), stables (porcs) ou en ré-augmentation (chien). Les équidés présentent la résistance aux fluoroquinolones la plus faible.

La multirésistance reste fréquente chez *E. coli*, notamment chez les bovins (23,4 %), les porcs (16,9 %), les chevaux et les chiens (tous deux à 10,5 %). Le phénomène est moins marqué chez les poules et poulets (6,2 %) et les dindes (3,4 %). Le *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est très rarement isolé de prélèvements infectieux animaux en France. Le taux le plus élevé est de l'ordre de 5 %, il est trouvé chez les équidés et le clone le plus représenté est le clone ST398. Il est quasi inexistant chez les bovins (y compris le nouveau variant *mecC*) et en proportion très faible chez les poules et poulets. Chez le porc, la faible fréquence des infections à *S. aureus* ne permet pas de quantifier la proportion de SARM dans le cadre du RESAPATH (essentiellement en portage chez le porc). Chez le chien, la proportion de SARM est très faible (1-2 %), et la plupart sont des clones humains (Lyon, Géraldine, ...). En revanche, le gène *mecA* est retrouvé de façon importante chez *Staphylococcus pseudintermedius*, pathogène majeur du chien (15-20 % des souches).

SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE ANIMALE ET ALIMENTAIRE DANS LE CADRE DE LA DIRECTIVE ZONOSE EUROPÉENNE ET DU SYSTÈME NARMS AUX ÉTATS-UNIS : COMPARAISON DES DISPOSITIFS ET DES RÉSULTATS

Pascal SANDERS

Laboratoire de Fougères - Anses

Pascal SANDERS est docteur vétérinaire et docteur en pharmacologie de l'INP de Toulouse. Il dirige le laboratoire de Fougères, Laboratoire national de référence (LNR) pour les résidus de médicaments vétérinaires, Laboratoire de référence pour l'Union européenne pour les résidus d'antibiotiques et de colorants et LNR pour la résistance aux antibiotiques. Il est expert auprès de l'agence européenne du médicament, de l'EFSA et du JECFA.

Résumé

Dans l'Union européenne, la surveillance de la résistance aux antibiotiques est réalisée dans le cadre de la directive zoonose. Les isolats de *Salmonella* sont obtenus dans le cadre du programme de contrôle des salmonelles et dans le cadre de programme de surveillance avec des prélèvements

réalisés à l'abattoir ou sur des prélèvements effectués sur des produits d'origine animale. Les isolats de *Campylobacter* sp, *E. coli* et *Enterococcus* sp sont isolés à partir de prélèvements intestinaux ou caecaux ou de viandes. Les souches sont identifiées et leur sensibilité aux antibiotiques est déterminée par les laboratoires nationaux de référence par les méthodes d'antibiogramme par diffusion ou par dilution. Cette dernière est recommandée par le laboratoire de référence de l'Union européenne. La catégorisation des souches en sensible et résistante s'effectuent sur la base des seuils épidémiologiques. L'ensemble des résultats fait l'objet d'une analyse conjointe par l'EFSA (European Food Safety Authority) et l'ECDC (European Center of Disease Control).

Le programme des États-Unis de surveillance de la résistance aux antibiotiques (National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS) est organisé par la FDA (Food and Drug Administration), l'USDA (US Department of Agriculture) et par le CDC (Center of Disease Control) qui rédige chacun un rapport sur leur programme de surveillance.

Depuis la fin des années 90, une surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella*, *Campylobacter* sp, *E. coli* et *Enterococcus* sp au niveau des grandes productions animales (poulet, dinde, porc, bovin) est effectuée par l'USDA et la FDA. Le CDC étudie la sensibilité aux antibiotiques sur des souches de *Salmonella typhi* et non typhi, de *vibrio* sp, de *Campylobacter* sp et d'*E. coli* O157:H7 isolées de cas clinique chez l'homme. Les concentrations minimales aux antibiotiques de ces différents isolats sont déterminées par la méthode Sensititre™ et interprétés selon les seuils cliniques établies par le CLSI.

Les deux programmes ont donc de nombreuses similitudes (espèces bactériennes, mesure de sensibilité par dilution) et des différences tels qu'une surveillance orientée produits animaux pour les États-Unis et à plusieurs niveaux (animaux, produits) pour l'Union européenne et des règles de catégorisation des souches différentes. La standardisation technique par les agences fédérales est systématique alors que le dispositif européen est plus hétérogène du fait des différences organisationnelles au niveau de chaque état membre. A contrario, la surveillance européenne génère une quantité de données plus importante que celles obtenue dans le cadre américain. En terme de profil de résistance, les deux différences majeures observables sur les données 2011 sont que la résistance aux quinolones chez les entérobactéries obtenues chez la volaille est quasi nulle aux États-Unis alors qu'elle est de l'ordre de 50 % dans l'UE tandis que la résistance à la gentamicine est élevée aux États-Unis et quasi nulle dans l'UE.

RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES BOVINS À L'ABATTOIR

Emilie GAY

Laboratoire de Lyon - Anses

Emilie GAY, chef d'unité adjoint au sein de l'unité épidémiologie de l'Anses - Laboratoire de Lyon, en charge de la thématique antibiorésistance. Domaines de recherche : surveillance de la résistance (Résapath), études de prévalence et de déterminants de la résistance, usage des antibiotiques, lien usage - résistance.

Résumé

Depuis 1999, la Direction générale de l'alimentation et l'Anses, en lien avec les instances européennes, mettent en œuvre des plans de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries sentinelles (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*) et zoonotiques (*Salmonella*, *Campylobacter* spp) chez les animaux sains destinés à la consommation. En filière bovine, des plans de surveillance ont été effectués sur une base volontaire entre 2002 et 2006, puis en 2012. Dès 2015, ces plans seront obligatoires sur une base bisannuelle.

La prévalence des salmonelles chez les bovins à l'abattoir est très faible, l'exploration de la résistance relève donc du cadre de l'étude de cas, et non pas de la surveillance.

La prévalence de *Campylobacter jejuni* chez les veaux de boucherie est passée de 39 % dans les années 2002-2006 à 27 % en 2012. Entre les 2 périodes, la résistance de cette bactérie à la tétracycline a nettement augmenté (66 % en 2002-2006, 92 % en 2012). Il en est de même pour la résistance aux fluoroquinolones (36 % en 2002-2006, 53 % en 2012 pour la ciprofloxacine). Les résistances à l'érythromycine (macrolide) et à la gentamicine (aminoside) sont faibles à nulles pour les 2 périodes.

L'antibiorésistance des bactéries sentinelles chez les bovins s'est centrée sur *E. coli*, et récemment plus particulièrement chez les veaux de boucherie. Les plans de surveillance de 2002 à 2006 ont, en effet, identifié cette filière de production comme le principal réservoir de nombreuses résistances, ce qui est aussi le cas dans d'autres pays européens. Chez les *E. coli*, la résistance aux céphalosporines de dernières générations est un enjeu majeur de santé publique, puisqu'elle est en augmentation, rémanente et a un fort potentiel de diffusion. Elle est donc recherchée de manière spécifique au sein de la flore sous-dominante du tube digestif des bovins. La prévalence de cette résistance chez les *E. coli* isolés de veaux de boucherie a nettement augmenté de 2006 à 2012, passant de 10 % à 29 %. Au sein de la flore dominante, les résistances sont nombreuses et élevées : 61 % pour l'amoxicilline, 80 % pour la tétracycline, 68 % pour les sulfamides, 61 % pour la streptomycine (aminoside). La résistance aux quinolones est plus faible, mais si elle n'est que de 5 % pour les fluoroquinolones (enrofloxacin), elle atteint 15 % pour l'acide nalidixique, ce qui signe un 1er niveau de résistance et constitue un facteur de risque de sélection de mutants résistants aux fluoroquinolones. La multirésistance, définie comme la résistance simultanée à au moins 3 familles d'antibiotiques, s'élève à 57 %. Cette multirésistance peut permettre la co-sélection du phénotype de résistance aux céphalosporines de dernières générations, même en l'absence de traitement avec ces molécules. Il convient donc de considérer l'usage de tous les antibiotiques, et pas seulement les molécules considérées comme critiques, comme devant être raisonné.

ANTIBIORÉSISTANCE ET FILIÈRE PISCICOLE

Sandrine BARON

Laboratoire de Ploufragan-Plouzané - Anses

Docteur en écologie microbienne, Sandrine BARON a coordonné à l'Afsset puis à l'Anses le Programme national de recherche environnement santé travail et le Bulletin de veille scientifique environnement santé travail. Elle a rejoint l'unité mycoplasmologie bactériologie du Laboratoire Anses de Ploufragan en juin 2011 pour travailler comme chercheur sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle est aussi membre du comité de rédaction du Bulletin épidémiologique édité par l'Anses et la DGAI.

Résumé

Baron Sandrine¹, Le Bouquin Sophie², Tocqueville Aurélien³, Jouy Eric¹, Levadoux Marine⁴, Gaumé Matthieu³, Larvor Emeline^{2,3}, Pascal Sanders⁵, Julie David⁶, Chauvin Claire⁶, Kempf Isabelle²

¹ Anses Ploufragan – Unité Mycoplasmologie - Bactériologie ; ² Anses Ploufragan – Épidémiologie et bien-être en aviculture et cuniculture ; ³ ITAVI, Service Technique Aquaculture, Rouen ; ⁴ CIPA, Paris ; ⁵ Anses Fougères ; ⁶ Anses Ploufragan - Épidémiologie et bien-être porcin

Le milieu aquatique constitue un lieu de contact et d'échange génétique entre des bactéries (pathogènes ou non et/ou porteuses de gènes de résistances ou non). Cependant, la prévalence de l'antibiorésistance dans les filières aquacoles n'a pas encore été évaluée en France. Des efforts de réduction de l'utilisation des antibiotiques ont été réalisés en pisciculture au cours des 15 dernières années et les données disponibles témoignent d'une faible exposition de la filière aux antibiotiques. Néanmoins, les poissons d'élevage y restent exposés y compris à ceux utilisés dans d'autres activités. Contrairement aux élevages hors-sol, les bactéries antibiorésistantes potentiellement présentes chez le poisson peuvent non seulement provenir de leur propre exposition aux antibiotiques mais également d'autres expositions, y compris humaine, *via* des contaminations hydriques.

En partenariat avec l'ITAVI (Service Aquaculture) et avec l'appui de la filière (CIPA, GDS aquacoles), l'Anses Ploufragan-Plouzané a élaboré plusieurs projets de recherche qui ont reçu le soutien financier du plan EcoAntibio2017. Ces projets visent à avoir une approche globale de la filière depuis l'environnement jusqu'au poisson dans l'élevage en incluant les usages et pratiques sanitaires.

Les objectifs et la méthodologie des projets suivants seront présentés :

Durant le 1er semestre 2014 une étude pilote a été conduite sur la présence de bactéries résistantes dans les eaux en amont, et en aval de 20 piscicultures en Bretagne et Normandie (projet Aquares) (résultats en cours de traitement). Depuis juin 2014, l'étude AnPi destinée à dresser un état des lieux à la fois quantitatif et qualitatif de l'utilisation des antibiotiques en pisciculture a été initié. En 2015, débiteront deux projets sur la résistance aux antibiotiques de bactéries du poisson : FlorCo (pour les bactéries commensales) et AntibioFish pour les bactéries pathogènes à partir de collections anciennes ou actuelles.

A noter que l'Anses est aussi impliqué dans le projet Effort « Ecology from Farm to Fork of Microbial Drug Resistance and Transmission », projet européen visant entre autre à la compréhension de l'épidémiologie de l'antibiorésistance (AR) dans les filières de production alimentaires. La synergie entre les projets sera recherchée avec l'ensemble des partenaires.

ÉVOLUTION RÉGLEMENTAIRE AU NIVEAU EUROPÉEN EN MATIÈRE DE LUTTE CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : PROJET DE RÉGLEMENT EUROPÉEN RELATIF AU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Jean-Pierre ORAND

Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire - Anses

Jean-Pierre ORAND est le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire depuis juillet 2010. Jean-Pierre ORAND est diplômé de l'école nationale vétérinaire de Lyon. Il a auparavant travaillé au sein des services vétérinaires français puis à la Direction générale de l'alimentation au sein du ministère en charge de l'agriculture dans les secteurs de l'hygiène alimentaire, des médicaments vétérinaires, de l'alimentation animale et des affaires internationales pendant 10 ans. Il a négocié plusieurs accords de coopération et mis en place des jumelages avec des pays tiers et a été le délégué officiel de la France auprès de l'OMC pour l'accord sanitaire et phytosanitaire.

Résumé

En novembre 2011, consciente du problème de santé publique majeur que représente la résistance aux antibiotiques, la Commission européenne a présenté un vaste plan de lutte contre la résistance aux antimicrobiens prévoyant douze actions concrètes à entreprendre en étroite coopération avec les États membres tant en médecine humaine que vétérinaire.

L'une de ces douze actions prévoit de : « *renforcer la législation de l'Union dans le domaine des médicaments vétérinaires et des aliments médicamenteux pour animaux,* »

La Commission européenne a publié le 10 septembre 2014, des projets de texte législatif prévoyant la révision de la directive 2001/82/CE et des autres actes législatifs concernant le médicament vétérinaire. Avec cette proposition, celle-ci entend mettre en place un corpus législatif actualisé, proportionné et adapté aux spécificités du secteur vétérinaire tout en préservant la santé publique, la santé animale, la sécurité des denrées alimentaires et l'environnement; cet ensemble législatif vise notamment :

- à accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires,
- à alléger les charges administratives,
- à stimuler la compétitivité et l'innovation,
- à améliorer le fonctionnement du marché intérieur et
- à traiter le risque que représente, pour la santé publique, la résistance aux antimicrobiens.

Un premier projet de texte régule les modalités d'autorisation, de pharmacovigilance, de fabrication et distribution, de vente au détail et délivrance des médicaments vétérinaire.

Ce projet de texte prend en compte le problème de la résistance aux antibiotiques. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament vétérinaire n'est délivrée que lorsque la balance bénéfique/risque du médicament est favorable. Désormais, le risque de développement de résistance

aux antibiotiques est considéré comme un risque à part entière pris en compte dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque.

De même une AMM peut être refusée aux motifs de risque de développement de résistance supérieur aux bénéfices apportés, ou alors lorsque la substance antibiotique contenu dans le médicament doit être réservée à un usage en médecine humaine. Le texte prévoit également à ce titre de fixer une liste des classes d'antibiotiques réservées à l'homme.

Consciente de la difficulté pour les industries pharmaceutiques de développer de nouveaux médicaments contenant de nouvelles substances actives, le projet de texte s'attache à favoriser l'innovation notamment en augmentant la durée de protection des données constitutives des dossiers d'AMM. Ainsi pour le cas spécifique des nouveaux antibiotiques autorisés en médecine vétérinaire cette durée est portée d'office à 14 ans.

La collecte des données de ventes d'antibiotiques dans l'Union européenne sera désormais obligatoire.

Enfin, en ce qui concerne la prescription, le texte prévoit un article spécifique décrivant les conditions d'usage d'antibiotiques dans le cadre de la cascade (usage hors AMM). Ainsi une liste spécifique d'antibiotiques pouvant être utilisés hors AMM sera élaborée par la Commission et les Etats membres.

Le second projet de texte relatif à l'aliment médicamenteux prévoit également des mesures particulières en ce qui concerne les aliments médicamenteux fabriqués à partir d'antibiotiques : elle fixe notamment à 1% le taux maximal de contamination croisée toléré pour les lots d'aliments pour animaux produits après la production d'aliment médicamenteux contenant des antibiotiques.

Ce projet de texte indique également de façon explicite que les antibiotiques ne doivent pas être utilisés en usage préventif.

Conclusion :

Ainsi la Commission, à travers ses propositions de textes réglementaires considère désormais les antibiotiques comme une catégorie de médicaments vétérinaires particuliers pour lesquels des règles de gestion renforcée sont définies afin de mieux prévenir et gérer les risques de développement de résistance.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Marc MORTUREUX

Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Anses

Marc MORTUREUX a exercé des responsabilités aussi bien dans le secteur public que dans le privé : Peugeot, Technip géoproduction, Compagnie générale de géophysique, Airparif. Il a dirigé le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE). Il a fait partie de l'équipe dirigeante de l'Institut Pasteur de 2006 à 2008, avant de diriger le cabinet du secrétaire d'État chargé de l'industrie et de la consommation. Il dirige l'Anses depuis 2010.



