



**COMITE SCIENTIFIQUE
DE L'AGENCE FEDERALE POUR LA SECURITE
DE LA CHAINE ALIMENTAIRE**

AVIS 18-2012

Objet: Contribution de l'alimentation à la transmission de l'antibiorésistance à l'homme (dossier Sci Com 2007/08: auto-saisine).

Avis validé par le Comité scientifique le 25 mai 2012.

Résumé

Le présent avis examine de quelle manière l'alimentation peut jouer un rôle dans la transmission de l'antibiorésistance à l'homme. En outre, il examine quelles recommandations pourraient être formulées concernant cette problématique.

L'antibiorésistance est communément répandue dans des bactéries isolées chez l'homme, chez les animaux et dans les denrées alimentaires. Il existe différentes manières dont les denrées alimentaires peuvent se retrouver contaminées par des bactéries et/ou des gènes résistant(e)s aux antibiotiques. Une première voie est la présence de bactéries antibiorésistantes sur les produits alimentaires primaires, sélectionnées par l'utilisation d'antibiotiques au cours de la production agricole. Une deuxième voie est la présence potentielle de gènes d'antibiorésistance dans des bactéries ajoutées intentionnellement au cours de la production de denrées alimentaires (cultures starter, probiotiques, micro-organismes bioconservants et bactériophages). Une troisième voie est via la contamination par des bactéries résistantes lors de la transformation des aliments. Pour cette dernière voie de contamination, l'attention est également attirée sur des bactéries qui démontrent que, par l'utilisation de biocides dans le secteur alimentaire, en plus d'une résistance envers ces biocides, une résistance croisée envers les antibiotiques existe aussi.

Les produits alimentaires primaires peuvent être consommés sans subir de procédé de transformation ou de conservation préalable, et comportent par conséquent le plus grand risque de transmission de l'antibiorésistance à l'homme, puisque les bactéries antibiorésistantes éventuellement présentes ne sont pas détruites. De nombreux produits alimentaires subissent un traitement minimal de transformation ou de conservation, permettant la destruction d'une grande partie des bactéries mais pouvant entraîner l'apparition d'un nombre plus réduit de cellules stressées ou endommagées à un niveau subléta. Des indications laissent supposer que le fait de stresser des cellules stimule la transmission de gènes d'antibiorésistance vers d'autres bactéries. Un grand nombre de procédés alimentaires sont appliqués pour détruire les bactéries. Les denrées alimentaires qui ont subi un tel traitement comportent donc le risque le plus faible de transmission de l'antibiorésistance.

Les bactéries pathogènes antibiorésistantes peuvent être ingérées par le consommateur et comportent un risque accru pour la santé publique pour des raisons diverses comme la limitation de l'arsenal thérapeutique pour le traitement des maladies ou le risque de faire échouer les thérapies, l'exacerbation des agents pathogènes gastro-intestinaux résistants et

enfin, une chance potentiellement plus élevée d'une virulence accrue (par exemple par une co-sélection des propriétés de résistance et de virulence).

Des gènes d'antibiorésistance présents dans des produits alimentaires, soit inclus dans des bactéries et des bactériophages, soit sous la forme de fragments d'ADN, peuvent constituer un risque indirect pour la santé publique, vu qu'ils agrandissent le groupe de gènes dans lequel les bactéries (pathogènes) peuvent puiser des gènes d'antibiorésistance et les transmettre à d'autres bactéries (pathogènes).

Pour réduire le risque de transmission de l'antibiorésistance à l'homme via l'alimentation autant que possible, l'avis contient aussi un certain nombre de recommandations.

Summary

Advice 18-2012 of the Scientific Committee of the FASFC on the contribution of the food chain to the transfer of antibiotic resistance to humans

In this advice, the way in which food can play a role in the transmission of antibiotic resistance to humans is examined. Also, it is explored what recommendations can be made regarding this issue.

Antibiotic resistance is common in bacterial strains isolated from humans, animals and food. There are several ways in which food can be contaminated with antibiotic resistant bacteria and/or genes. A first way is the presence of antibiotic resistant bacteria on the primary food products selected by the use of antibiotics during the agricultural production. A second route is the possible presence of antibiotic resistance genes in bacteria that are intentionally added (starter cultures, probiotics, bioconserving microorganisms and bacteriophages) during the production of food. A third route is via contamination with resistant bacteria during food processing. In this latter route of contamination, the attention is also drawn to bacteria that show, by the use of biocides in the food industry, in addition to the resistance to this biocides, also a cross-resistance to antibiotics.

Primary food products can be consumed without a prior processing or preservation technique and therefore hold the greatest risk for transmission of antibiotic resistance to humans, as the eventually present antibiotic resistant bacteria are not killed. Many foodstuffs undergo a minimal processing or preservation treatment, whereby a large part of the bacteria are killed but a smaller number of sublethal damaged or stressed cells can be formed. There are indications that stressing cells stimulates the transfer of antibiotic resistance genes to other bacteria. Many food processes are used to kill bacteria. Foods that have undergone such processing contain as such the smallest risk of transmission of antibiotic resistance.

Antibiotic resistant bacterial pathogens can be absorbed by the consumer and constitute an increased risk to public health because of various reasons such as limitation of the therapeutic arsenal for treatment of diseases or the risk of treatment failure, flare of resistant gastrointestinal pathogens and finally a potentially greater chance of an increased virulence (for example by co-selection of resistance and virulence properties).

Antibiotic resistance genes that are present in food products, either enclosed in bacteria and bacteriophages, either in the form of DNA fragments, can form an indirect risk to public health, as they increase the gene pool from which (pathogenic) bacteria can pick up antibiotic resistance genes and transfer them to other (pathogenic) bacteria.

To keep the risk of transfer of antibiotic resistance to humans via food as low as possible, the advice also contains a number of recommendations.

Mots clés

Transmission de l'antibiorésistance – chaîne alimentaire – mesures de contrôle

1. Termes de référence

Les activités menées dans le cadre du dossier auto-saisine Sci Com 2007/08 ont déjà donné lieu à un premier avis (29-2010) portant sur la transmission, par voie alimentaire, de l'antibiorésistance depuis les animaux vers l'homme. Les résultats de l'étude des profils d'antibiorésistance et des lysotypes de *Salmonella* Typhimurium issus de porcs et de volailles, de la viande de porc et de volaille et de l'homme suggèrent que tant la viande de porc que la viande de volaille constituent une source importante de transmission de *Salmonella* Typhimurium résistants vers l'homme et de transmission de gènes d'antibiorésistance. Cette opinion a également donné lieu à une publication scientifique (Van Boxstael *et al.*, 2012).

Cet avis examine de quelle manière l'alimentation est susceptible de jouer un rôle dans la transmission de l'antibiorésistance à l'homme et quelles recommandations peuvent être formulées concernant cette problématique.

1.1. Question

L'étude portant sur la contribution de l'alimentation à la transmission de l'antibiorésistance à l'homme est ramenée aux deux questions suivantes :

- De quelle manière l'alimentation peut-elle jouer un rôle dans la transmission de l'antibiorésistance à l'homme ?
- Quels sont les points d'attention et les mesures de gestion en vue de réduire la contribution de l'alimentation à la transmission de l'antibiorésistance (dans le domaine de compétence de l'AFSCA) ?

1.2. Dans le scope

La transmission de l'antibiorésistance à l'homme via l'alimentation.

1.3. En dehors du scope

La transmission de l'antibiorésistance via d'autres voies que l'alimentation (p.ex. via un traitement médical, par inhalation d'une substance contaminée ou par contact direct avec des animaux, des végétaux ou des denrées alimentaires,...) ne fait pas partie de cet avis.

Considérant les discussions menées lors de la réunion du groupe de travail du 18 janvier 2012 et de la séance plénière du 25 mai 2012;

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

2. Introduction

La disponibilité d'antibiotiques pour le traitement des maladies infectieuses a permis de fortement améliorer la santé et l'espérance de vie de l'homme, ainsi que la santé et le bien-être des animaux. Cependant, l'utilisation d'antibiotiques entraîne la sélection d'une antibiorésistance chez les bactéries. L'antibiorésistance est un problème au niveau mondial tant pour la santé de l'homme que pour celle des animaux. La chaîne alimentaire peut faire office de vecteur de transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants vers l'homme.

Plusieurs études scientifiques soutiennent l'hypothèse d'un lien entre l'utilisation d'antibiotiques dans le secteur de la production primaire et la présence d'une

antibiorésistance chez des agents pathogènes humains, avec l'alimentation comme moyen de transmission important (Carattoli, 2008; Mayrhofer *et al.*, 2006; Silbergeld *et al.*, 2008; Srinivasan *et al.*, 2008; Stine *et al.*, 2007; Zirakzadeh & Patel, 2005). L'utilisation d'antibiotiques dans la production primaire agricole est considérée comme la principale cause de la sélection pour l'antibiorésistance chez des bactéries qui peuvent ensuite se retrouver sur des denrées alimentaires. L'utilisation la plus importante d'antibiotiques dans la production agricole primaire est constatée dans la production animale. Les viandes de porc et de volaille constituent par exemple une source importante de transmission de souches antibiorésistantes de *Salmonella* Typhimurium à l'homme (AFSCA, 2010, 2011). Dans le secteur de la production végétale, l'utilisation d'antibiotiques est limitée. Un exemple était le Fructocin, un produit phytosanitaire à base de streptomycine, qui avait été agréé (jusqu'au 25/12/2002) pour la lutte contre le feu bactérien (*Erwinia amylovora*) chez les pommiers et les poiriers (AFSCA, 2003).

Il existe différentes manières dont les denrées alimentaires peuvent se retrouver contaminées par des bactéries et/ou des gènes antibiorésistant(e)s. L'antibiorésistance peut être présente dans la flore bactérienne du sol, de l'eau et des matières fécales de l'homme et des animaux. Les produits animaux peuvent contenir e.a. des bactéries antibiorésistantes suite à une contamination fécale lors de l'abattage. Les produits végétaux peuvent être contaminés avec des micro-organismes antibiorésistants au cours de la production primaire via l'irrigation avec de l'eau contaminée. Cette eau peut être contaminée par des matières fécales de l'homme ou de l'animal, ainsi que par le déversement des eaux d'égout (Bergogne-Bérézin, 1997). Les denrées alimentaires sont également susceptibles d'être contaminées par l'environnement. Cette contamination peut survenir après l'étape de transformation alimentaire et est alors appelée postcontamination. Enfin, les denrées alimentaires peuvent être contaminées par l'ajout intentionnel de micro-organismes tels que cultures starter, probiotiques, micro-organismes bioconservants et bactériophages, dans le cas où ces micro-organismes contiendraient des gènes d'antibiorésistance.

Le transfert horizontal de gènes entre bactéries survient via trois mécanismes différents: la conjugaison, la transformation et la transduction (voir annexe 1). Cela peut survenir dans le sol, dans l'eau, dans le système digestif de l'homme et de l'animal et dans les denrées alimentaires.

La conjugaison est le transfert d'ADN entre des cellules bactériennes vivantes et requiert un contact direct entre la cellule donneuse et la cellule réceptrice. En comparaison avec la transformation et la transduction, la conjugaison a lieu à une fréquence plus élevée et avec un spectre plus large d'espèces bactériennes.

La transduction survient via l'adhésion d'un bactériophage spécifique à une bactérie dans lequel du matériel génétique est transféré, susceptible de contenir de l'ADN bactérien de son hôte précédent, comportant éventuellement des gènes d'antibiorésistance. La transduction survient en général entre des souches bactériennes étroitement apparentées.

Lors de la transformation des fragments d'ADN nu provenant de l'environnement sont absorbés dans des cellules bactériennes.

3. Contribution de l'alimentation à la transmission de l'antibiorésistance à l'homme

3.1. Prévalence de bactéries antibiorésistantes

L'antibiorésistance est souvent trouvée dans des isolats de l'homme, des animaux et des denrées alimentaires (EFSA, 2009). De manière générale, les mêmes gènes d'antibiorésistance présents dans les isolats des denrées alimentaires se retrouvent dans les isolats de l'homme et de l'animal (AFSCA, 2011).

La prévalence de l'antibiorésistance varie en fonction du type d'agent pathogène, de l'antibiotique et de la région géographique (ECDC, 2009 (a) ; EFSA, 2009). Mondialement, la prévalence d'antibiorésistance augmente dans des agents pathogènes (ECDC, 2009 (b)) et dans des organismes indicateurs comme *E. coli* (AFSCA, 2011 ; Persoons *et al.*, 2010 ; Smet *et al.*, 2008).

3.2. Prévalence de l'antibiorésistance dans des bactériophages

On dispose de peu d'informations sur la prévalence des gènes d'antibiorésistance dans les bactériophages. Dans le cadre d'une étude récente, 30 échantillons d'ADN de bactériophages issus d'eaux d'égout de la ville et d'eaux de rivière, ont été analysés quant à la présence de trois gènes qui procurent une résistance à l'encontre des antibiotiques bêta-lactames, à savoir, deux gènes de β -lactamase (*bla*TEM et *bla*CTX-M9) et un gène codant pour une protéine liée à la pénicilline (*mecA*). Les trois gènes ont été retrouvés dans tous les échantillons testés. Cette étude indique que les bactériophages pourraient faire office de réservoirs de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement (Colomer-Lluch *et al.*, 2011). Dans le cadre d'une autre étude, la prévalence des bactériophages avec les mêmes gènes que ceux de l'étude précédente dans des environnements d'animaux a été étudiée. 71 échantillons d'ADN de bactériophages issus de matières fécales de porcs, de la volaille et des bovins, ont été analysés et les gènes ont été retrouvés dans presque tous les échantillons testés. Cette étude indique que les bactériophages pourraient agir comme des vecteurs environnementaux pour le transfert horizontal des gènes d'antibiorésistance (Colomer-Lluch *et al.*, 2011 (b)).

3.3. Influence des micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires sur la présence d'antibiorésistance dans les aliments

Lors de la production de certaines denrées alimentaires, des micro-organismes sont ajoutés intentionnellement pour des raisons techniques. En fonction du but visé, ces micro-organismes peuvent être classés en quatre groupes, à savoir: les cultures starter, les probiotiques, les micro-organismes biopréservants et les bactériophages.

3.3.1. Nature des micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires

Les cultures starter sont des cultures microbiologiques ajoutées aux aliments afin de démarrer la fermentation. Les bactéries lactiques sont le plus souvent utilisées (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*). Certaines cultures starter peuvent également comporter des propriétés probiotiques ou être utilisées pour la bioconservation (voir plus loin). Les cultures starter trouvent souvent leur utilisation dans les aliments et boissons fermenté(e)s tels que le yaourt, la saucisse fermentée et la choucroute.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui sont ajoutés aux denrées alimentaires en raison des effets bénéfiques qu'ils ont sur leur organisme-hôte. Les micro-organismes aux propriétés probiotiques les plus utilisés sont les bactéries lactiques et les bifidobactéries. On utilise également certaines levures et bacilles. Les probiotiques sont principalement ajoutés aux aliments fermentés tels que le yaourt et les aliments complémentaires. Ils sont également utilisés comme complément alimentaire.

La bioconservation consiste à ajouter des microbiotes naturels ou contrôlés à des denrées alimentaires afin d'en prolonger la conservation. De telles bactéries peuvent inhiber ou

inactiver les micro-organismes d'altération et les agents pathogènes en raison du fait qu'elles sont en concurrence pour les nutriments et/ou qu'elles produisent des agents antimicrobiens. De plus, elles peuvent également avoir des propriétés fermentantes ou probiotiques. Des bactéries lactiques peuvent être utilisées pour la bioconservation de diverses denrées alimentaires telles que les aliments fermentés et les produits cuits à base de viande. Vu leur production d'acides et de bactériocines, elles ont un effet antibactérien sur les micro-organismes d'altération et des bactéries pathogènes telles que *Listeria monocytogenes* (Hugas, 1998; Jacobsen *et al.*, 2003; Vermeiren *et al.*, 2004). Certaines bactéries lactiques du genre *Enterococcus* ont un effet inhibant sur la plupart des organismes d'altération pertinents dans le poisson et les crustacés et peuvent dès lors être ajoutées à de tels aliments (Chahad *et al.*, 2012). La levure *Pichia anomala* peut être ajoutée à des produits végétaux tels que le blé en raison de son effet antifongique et de son effet inhibant à l'encontre des bactéries à Gram négatif dont des *Enterobacteriaceae* (Olstorpe & Passoth, 2011; Schnürer & Jonsson, 2011; Sundh & Melin, 2010). *Lactococcus plantarum* et *Lactococcus pentosus* peuvent être utilisés pour la bioconservation de bar commun en raison de leur activité antagoniste à l'encontre des bactéries psychrotrophes, pathogènes et coliformes (El Bassi *et al.*, 2009).

Les bactériophages sont considérés comme les ennemis naturels des bactéries et peuvent par conséquent être utilisés pour lutter contre les agents pathogènes et micro-organismes d'altération provenant de l'alimentation. Dans la littérature, l'utilisation de bactériophages a été écrite dans la lutte contre *Listeria monocytogenes* sur le fromage à pâte molle (Carlton *et al.*, 2005) et le melon miel (Leverentz *et al.*, 2003; Leverentz *et al.*, 2004), et contre *Campylobacter jejuni* (Atterbury *et al.*, 2003; Goode *et al.*, 2003) et *Salmonella* Enteritidis (Goode *et al.*, 2003) sur la peau de poulet.

3.3.2. Antibiorésistance dans les micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires

Une observation générale de l'antibiorésistance dans les cultures starter est que les gènes de résistance transmissibles sont rares et que la résistance à l'encontre des tétracyclines est la plus fréquente (EFSA, 2008). L'antibiorésistance est parfois détectée dans les aliments fermentés (Teuber *et al.*, 1999) et dans les souches probiotiques (Masco *et al.*, 2006). Parmi les bactéries lactiques isolées dans des aliments naturellement fermentés, une résistance est le plus souvent observée chez *Enterococcus*. Il s'agit ici généralement d'une résistance à l'encontre de la vancomycine, même si une résistance survient également envers les tétracyclines, l'érythromycine et le chloramphénicol (Teuber *et al.*, 1999). *Enterococcus*, *Lactococcus* et *Lactobacillus* aux plasmides multirésistants ont déjà été isolés dans des produits laitiers (Gfeller *et al.*, 2003; Teuber *et al.*, 1999). Parmi *Lactobacillus* isolés dans du fromage artisanal, une incidence élevée de résistance à l'encontre de la tétracycline et de l'érythromycine a été détectée (Cataloluk & Gogebakan, 2004). La résistance envers la tétracycline survient relativement souvent dans les bactéries lactiques associées à la viande crue (Gevers *et al.*, 2003). Une étude menée en Allemagne a mis en avant que 6 des 473 bactéries lactiques probiotiques analysées issues d'isolats humains et animaux, étaient multirésistantes à l'encontre de la tétracycline et de l'érythromycine (Klare *et al.*, 2007). Dans *Lactococcus* et *Streptococcus thermophilus* isolés dans des produits laitiers, une incidence élevée de résistance envers la tétracycline et l'érythromycine a été observée (Wang *et al.*, 2006). Une résistance à l'encontre de la tétracycline a également été détectée dans des bifidobactéries probiotiques, y compris 7 souches de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* et de *Bifidobacterium bifidum* (Masco *et al.*, 2006). Dans une étude menée en Norvège, 189 isolats de bactéries lactiques ont été analysés quant à leur sensibilité à l'égard de 14 antibiotiques. Seul un isolat s'est avéré résistant à l'encontre d'un antibiotique. Il s'agissait d'une souche de *Lactobacillus* qui était résistante envers la streptomycine (Katla *et al.*, 2001). Dans une étude réalisée en Suisse, 200 isolats de cultures starter et de probiotiques ont été analysés du point de vue de leur résistance envers 20 antibiotiques. Une résistance à l'encontre de la tétracycline a été observée dans 5 isolats de *Staphylococcus* utilisés comme cultures starter dans la viande et dans *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus reuteri*. Dans *Lactobacillus reuteri*, une résistance à l'encontre de la lincosamide a été constatée (Kastner *et al.*, 2005). Dans une étude réalisée en Allemagne, 330 staphylocoques à coagulase négative, associés à l'alimentation ou utilisés dans des cultures starter, ont été analysés du point de vue de leur résistance envers 21 antibiotiques. Une antibiorésistance était souvent présente dans les souches isolées dans du fromage, de la saucisse et de la viande. Une

observation notable était que tous les staphylocoques étaient sensibles aux antibiotiques importants d'un point de vue clinique (Resch *et al.*, 2008).

3.3.3. Transfert de l'antibiorésistance des micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires à l'homme

Après consommation de l'aliment, les micro-organismes ajoutés arrivent directement dans le système digestif de l'homme, où le transfert de gènes peut avoir lieu entre bactéries. Cela se déroule la plupart du temps par le processus de conjugaison, même si la transformation et la transduction ne peuvent théoriquement pas être exclues. Vu que les cultures starter, les probiotiques et les micro-organismes bioconservants contiennent souvent les mêmes espèces bactériennes, le transfert de l'antibiorésistance se fait par les mêmes mécanismes.

Une analyse *in vitro* a démontré le transfert de gènes d'antibiorésistance par conjugaison des bactéries lactiques vers des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (Mathur & Singh, 2005), et entre des bactéries lactiques entre elles (Toomey *et al.*, 2009), par exemple de gènes de résistance à la tétracycline de *Lactobacillus plantarum* vers *Lactococcus lactis* et *Enterococcus faecalis* (Toomey *et al.*, 2010), de gènes de résistance à la vancomycine de *L. fermentum* et *L. salivarius*, et de gènes de résistance à la tétracycline de *L. plantarum* et *L. brevis* vers *E. faecalis* (Nawaz *et al.*, 2011), entre *L. curvatus* et de *E. faecalis* vers *L. curvatus* (Vogel *et al.*, 1992), et de gènes de résistance à la tétracycline et l'érythromycine entre *E. faecalis* (Cocconcelli *et al.*, 2003).

Le transfert de gènes d'antibiorésistance par conjugaison a également été démontré dans des denrées alimentaires, à savoir de gènes de résistance à la tétracycline entre des bactéries lactiques dans le lait fermenté (Toomey *et al.*, 2009), entre *Lactobacillus curvatus* dans des saucissons fermentés (Vogel *et al.*, 1992), et de gènes de résistance à la tétracycline et la vancomycine entre *Enterococcus faecalis* lors de fermentations de fromages et de saucissons (Cocconcelli *et al.*, 2003).

Les bactériophages sont spécifiques à leur hôte et on suppose qu'une transduction par des phages ne survient qu'au sein de souches le plus souvent étroitement liées à une même espèce. Néanmoins, la transduction par des phages d'une île de pathogénicité entre *Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes* a déjà été démontrée (Chen & Novick, 2009). Jusqu'à présent, le transfert de l'antibiorésistance par transduction dans des études *in vitro* n'a été que rarement rapporté. Le transfert par transduction de gènes codant pour les protéines d'efflux multi-drogues *qacA* et *qacB* dans des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MRSA) a été décrit dans la littérature (Nakaminami *et al.*, 2007). Le transfert de l'antibiorésistance dans l'alimentation par transduction n'a jusqu'à présent pas été rapporté.

3.3.4. Risque de transfert de l'antibiorésistance via les micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires

La plupart des micro-organismes ne colonisent l'intestin que pendant une courte durée. Les probiotiques ont cependant la capacité de se fixer aux cellules épithéliales de l'intestin. Cette capacité peut fortement varier selon la souche. Par conséquent, les probiotiques sont susceptibles de coloniser le système digestif pendant une plus longue période, ce qui augmente la probabilité de transfert des gènes d'antibiorésistance, en comparaison aux souches qui colonisent l'intestin pendant une courte durée. En outre, les aliments contenant des probiotiques sont souvent consommés durant de longues périodes.

Les micro-organismes présents en grand nombre dans une denrée alimentaire ou dans l'intestin de l'homme présentent une plus grande probabilité de transfert de gènes d'antibiorésistance en comparaison aux micro-organismes présents en plus petit nombre. C'est le cas des probiotiques et des micro-organismes bioconservants lorsque ceux-ci sont ajoutés en grande quantité aux denrées alimentaires, ainsi que des cultures starter qui se développent en grand nombre pendant la fermentation. Les enterocoques antibiorésistants ont automatiquement plus de chance de transfert de gènes d'antibiorésistance vu que de

telles bactéries font partie de la flore naturelle de l'intestin et sont donc présentes en grand nombre.

Le risque que des cultures starter soient résistantes est estimé plus élevé lors d'une fermentation spontanée que lors d'une fermentation lorsque des cultures starter contrôlées sont utilisées, étant donné que les souches des cultures starter peuvent être contrôlées en ce qui concerne la possession de gènes d'antibiorésistance mobilisables. Pour les bactériophages, dans l'UE, ce risque est très minime, étant donné que jusqu'à ce jour aucun bactériophage n'a déjà été approuvé pour l'utilisation dans les denrées alimentaires.

3.3.5. Critères pour une utilisation sûre des micro-organismes ajoutés aux denrées alimentaires

Une grande variété d'espèces microbiennes sont utilisées dans la production de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux. Certains de ces micro-organismes peuvent néanmoins contenir des gènes transmissibles d'antibiorésistance et les transmettre à des bactéries (pathogènes). Il est par conséquent nécessaire que de tels micro-organismes soient exempts de gènes transmissibles d'antibiorésistance.

Les micro-organismes qui sont ajoutés pour la fermentation d'aliments sont évalués aux Etats-Unis sur base du principe 'food grade' ou 'Generally Regarded As Safe' (GRAS) (CSS, 2012). En Europe, on utilise le concept de *Qualified Presumption of Safety* (QPS) avec une liste des micro-organismes qui sont considérés comme sûrs d'utilisation. Le statut QPS est attribué à un groupe taxonomique de micro-organismes fixé sur base de la détermination de l'identité, de l'ensemble des connaissances disponibles, de la pathogénicité potentielle et de l'utilisation finale. Pour chaque micro-organisme appartenant à un groupe QPS, une analyse supplémentaire de sécurité n'est plus requise. Pour les micro-organismes qui n'appartiennent pas à un groupe QPS, une analyse de sécurité complète est nécessaire. En ce qui concerne les micro-organismes ajoutés à des aliments destinés à l'homme, c'est le Règlement (CE) N° 258/97¹ qui s'applique; pour les micro-organismes ajoutés aux aliments pour animaux, il s'agit du Règlement (CE) N° 1831/2003² (EFSA, 2007).

Les bactériophages sont considérés comme des additifs, néanmoins, leur utilisation n'est pas autorisée dans l'UE. Une demande a récemment été introduite auprès de l'EFSA à propos de l'utilisation du bactériophage LISTEX P100 comme décontaminant des surfaces des denrées alimentaires d'origine animale dans la législation en matière d'hygiène (EFSA, 2012)³.

3.4. Influence des biocides sur la présence de l'antibiorésistance dans les denrées alimentaires

Des cellules bactériennes peuvent être exposées à des biocides via l'environnement et peuvent ainsi être stressées et/ou inactivées. Les spores bactériennes sont intrinsèquement les plus résistantes à l'encontre des biocides, suivies des mycobactéries, des bactéries à Gram négatif sont plus sensibles et des bactéries à Gram positif sont les plus sensibles aux biocides (Tumah, 2009). La résistance à l'encontre des biocides est dépendante de la présence de la bactérie dans un biofilm et est généralement due à une perméabilité réduite des cellules (Tumah, 2009).

Les gènes d'antibiorésistance présents dans des cellules partiellement inactivées, stressées peuvent être transmis à des commensaux et des agents pathogènes, aussi bien dans la denrée alimentaire qu'après ingestion dans le système digestif de l'homme. Cela peut survenir d'une part par conjugaison lorsque la résistance se situe sur des éléments mobilisables, et d'autre part par transformation et transduction, mais dans une moindre mesure. Lorsque des cellules bactériennes sont inactivées par des biocides, il est possible

¹ URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1997R0258:20090120:FR:PDF>

² URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2003R1831:20090807:FR:PDF>

³ Fin Mars 2012, l'EFSA a émis un avis scientifique dans lequel on a conclu que Listex™ P100 peut être utilisé sans danger pour l'élimination de la contamination de la surface du poisson cru par *Listeria monocytogenes* (EFSA, 2012 (b)).

que leur ADN soit libéré dans l'environnement de l'aliment à la suite d'une lyse. L'ADN libre peut être absorbé par des bactéries via le processus de transformation.

Par ailleurs, une résistance croisée peut apparaître envers les biocides et les antibiotiques (Meyer, 2006). Une étude récente démontre la relation épidémiologique entre une résistance accrue à l'égard de composés d'ammonium quaternaires dans des isolats cliniques d'*E. coli* et une résistance accrue envers le cotrimoxazole et l'amoxicilline (Buffet-Bataillon *et al.*, 2011). Il ressort d'une autre étude récente qu'une exposition unique à certains biocides peut engendrer la sélection de *Salmonella* Typhimurium mutants présentant une multirésistance par efflux (Whitehead *et al.*, 2011). Des études citées dans la littérature suggèrent cependant qu'il n'existe pas de lien cohérent entre résistance aux antibiotiques et résistance aux biocides. Lorsque *Serratia marcescens* a été exposé à du chlorure de cétylpyridinium, la souche a présenté une résistance accrue à l'encontre de certains biocides et antibiotiques, et une résistance plus faible envers d'autres biocides et antibiotiques (Maseda *et al.*, 2009). Néanmoins, l'apparition d'une résistance croisée entre biocides et antibiotiques dépend de la nature du biocide et de l'antibiotique, ainsi que des circonstances. *In vitro*, l'exposition de *Salmonella* Typhimurium tant à des composés d'ammonium quaternaires qu'à du triclosan a entraîné une résistance accrue envers les antibiotiques, tandis que l'exposition tant à un mélange de composés oxydants qu'à un désinfectant à base de phénols de goudron n'a pas engendré de résistance accrue à l'encontre des antibiotiques, mais bien à l'égard des biocides (Karatzas *et al.*, 2007). Dans de nombreux cas, on ne peut déduire clairement si la résistance croisée est temporaire ou irréversible. Principalement chez les bactéries à Gram négatif, où les couches extérieures de la cellule font office de barrière à l'encontre des antibiotiques et des molécules hydrophobes au poids moléculaire élevé, une résistance croisée est à prévoir (IFH, 2000). Le transfert de la résistance causée par un traitement biocide à d'autres bactéries n'a pas encore été démontré.

3.5. Influence des procédés alimentaires sur la présence d'antibiorésistance dans les denrées alimentaires

Les techniques de transformation et de conservation des aliments sont appliquées dans le but de prolonger la durée de conservation des denrées alimentaires et ont un effet variable sur les cellules bactériennes présentes sur les aliments (voir annexe 2). Les cellules peuvent rester en vie (leur croissance étant inhibée ou non), peuvent se retrouver stressées ou endommagées à un niveau subléta, ou être détruites (inactivées). En outre, certains procédés alimentaires n'ont pas d'effet mesurable sur les cellules végétatives ou les spores. Néanmoins, dans la plupart des cas, les procédés alimentaires entraînent une réduction du nombre de bactéries.

Les produits alimentaires primaires peuvent être consommés sans avoir subi au préalable un traitement de transformation ou de conservation (p.ex. fruits et légumes frais, lait cru) et sont donc susceptibles de contenir des cellules bactériennes vivantes, non stressées au moment de leur consommation. De tels produits alimentaires comportent par conséquent le plus grand risque de transfert d'antibiorésistance puisque les bactéries antibiorésistantes éventuellement présentes ne sont pas détruites. Le transfert de gènes d'antibiorésistance depuis des bactéries vivantes vers d'autres bactéries dans l'aliment ou dans l'intestin après consommation par l'homme, peut survenir par conjugaison.

Certains produits alimentaires subissent un traitement de transformation ou de conservation minimal, entraînant l'apparition de cellules endommagées à un niveau subléta ou de cellules stressées. De tels procédés englobent entre autres la réfrigération, l'acidification, le conditionnement sous atmosphère modifiée, la congélation, la pasteurisation douce, le traitement par impulsions lumineuses intenses, le traitement aux rayons UV. Un traitement aux rayons UV est susceptible de modifier l'ADN bactérien. Des traitements divers dont la pasteurisation peuvent induire la germination de spores. Des cellules stressées peuvent également être générées par l'application de conservation minimale basée sur une combinaison de différents facteurs stressants qui freinent la croissance des bactéries (technologie de combinaison). Une telle technologie est de plus en plus fréquemment utilisée pour combiner une durée de conservation plus longue au maintien d'un goût optimal et au maintien maximal des composés nutritionnels. De plus, on observe une tendance à consommer le moins possible des denrées alimentaires crues et transformées. Il ressort

d'une étude que des conditions sublétales de conservation (un pH bas, une concentration de NaCl élevée, une température basse/haute et des combinaisons de telles conditions) augmentent la transmission horizontale via conjugaison de plasmides portant des gènes d'antibiorésistance par rapport à la fréquence observée entre cellules bactériennes non stressées (Mc Mahon *et al.*, 2007). Par conséquent, il se pourrait que certaines techniques de conservation minimale augmentent ainsi le risque de transmission de l'antibiorésistance si elles entraînent une dégradation sublétale au lieu de détruire entièrement les cellules.

Un grand nombre de procédés alimentaires sont appliqués dans le but de détruire les cellules bactériennes. Les cellules mortes peuvent rester intactes ou peuvent être lysées à la suite d'un endommagement de la paroi cellulaire de telle sorte que l'ADN bactérien, y compris les gènes d'antibiorésistance éventuels, se retrouve libéré dans l'environnement. L'application de traitements thermiques tels que la stérilisation, le traitement UHT et la pasteurisation réalisés dans des combinaisons de temps/température bien précises entraînent l'inactivation de cellules bactériennes. Par ailleurs, l'utilisation de techniques de conservation minimale, réalisées dans certaines circonstances, peut avoir le même effet. Les cellules mortes ne peuvent pas transmettre de gènes d'antibiorésistance à d'autres bactéries via conjugaison ou transduction. Dès que l'ADN est libéré, les gènes d'antibiorésistance peuvent en théorie être transmis via transformation. Le processus de transformation est pourtant peu fréquent et est lié à un grand nombre de conditions. De tels procédés alimentaires comportent donc le risque le plus faible en ce qui concerne la transmission de l'antibiorésistance.

4. Conséquences pour le consommateur de l'antibiorésistance liée à l'alimentation

Les bactéries pathogènes antibiorésistantes peuvent être absorbées par le consommateur et constituent un risque direct pour la santé publique. Différentes études ont analysé les conséquences pour la santé publique des *Salmonella* et *Campylobacter* spp. antibiorésistants (Mølbak, 2004, 2005; Streit *et al.*, 2006; Varma *et al.*, 2005). Il ressort de ces études que la résistance émergente dans ces agents pathogènes alimentaires engendre un nombre croissant d'hospitalisations, un risque plus élevé d'infections invasives et une plus grande mortalité.

Des gènes d'antibiorésistance présents dans des produits alimentaires, soit inclus dans des bactéries et des bactériophages, soit sous la forme de fragments d'ADN, peuvent constituer un risque indirect pour la santé publique, vu qu'ils augmentent le groupe de gènes dans lequel les bactéries (pathogènes) peuvent puiser des gènes d'antibiorésistance, pour ensuite les transmettre éventuellement à d'autres bactéries (pathogènes). Une analyse *in vitro* a démontré le transfert de gènes d'antibiorésistance à l'érythromycine de bactéries lactiques vers *Listeria* spp. (Toomey *et al.*, 2009). Le transfert de gènes d'antibiorésistance à la tétracycline et l'érythromycine d'*Enterococcus faecalis* vers *Listeria monocytogenes* a été démontré tant *in vitro* que dans le tube digestif de souris (Doucet-Populaire *et al.*, 1991).

Une première conséquence de l'antibiorésistance chez les germes pathogènes est qu'elle est susceptible de faire échouer les traitements médicaux. Une deuxième conséquence est que le choix des traitements aux antibiotiques s'en retrouve limité. Troisièmement, des agents pathogènes gastro-intestinaux résistants peuvent avoir un avantage sélectif chez les patients qui sont traités aux antibiotiques pour une autre raison médicale. Cela peut entraîner une plus grande propagation nosocomiale vers d'autres patients traités aux antibiotiques (Oon *et al.*, 2001). Enfin, l'antibiorésistance peut s'accompagner d'une chance potentiellement plus élevée d'une virulence accrue. Cela peut être la conséquence d'une co-sélection de propriétés de résistance et de virulence par l'intégration de plasmides de virulence et de résistance (Fluit, 2005; Guerra *et al.*, 2004). Cette virulence accrue peut également être une conséquence d'une plus grande régulation des déterminants de virulence avec les déterminants de résistance (Gooderham & Hancock, 2009). Il ressort de la littérature que l'antibiorésistance s'accompagne parfois d'une valeur moindre biologique de la bactérie. Ceci a été démontré pour *Streptococcus pneumoniae* résistant aux macrolides (Maher *et al.*, 2012) et pour *Acinetobacter* sp. résistant à la rifampicine (Kang & Park, 2010). Une autre étude, par contre, a mis en avant que l'antibiorésistance dans des pneumocoques s'accompagnait d'une

valeur adaptative égale ou plus élevée à celle des pneumocoques sensibles (Rudolf *et al.*, 2011).

L'antibiorésistance chez les commensaux constitue un risque indirect pour la santé publique vu que les gènes d'antibiorésistance peuvent être transmis à des agents pathogènes. Des souches d'*E. coli* ingérées via l'alimentation peuvent ainsi comporter des gènes de bêta-lactamase à spectre étendu (ESBL), qui se trouvent sur des éléments génétiques mobiles (Thomson & Moland, 2000). Il est par conséquent possible qu'une résistance aux céphalosporines soit transmise à des agents pathogènes dans le système digestif de l'homme. Cela a été prouvé *in vitro* (Smet *et al.*, 2010). Une étude menée aux Pays-Bas donne une preuve indirecte du transfert de gènes ESBL depuis les volailles vers l'homme via la chaîne alimentaire. 35 % des isolats humains analysés contiennent des gènes ESBL, dont 19 % contiennent des gènes génétiquement identiques aux gènes isolés dans la viande de poulet. 86 % contiennent des gènes qui étaient prédominants dans 78 % et 75 % des isolats respectivement de volaille et de viande de poulet. 94 % des isolats de viande de poulet analysés contiennent des gènes ESBL, dont 39 % appartenaient aux génotypes d'*E. coli* qui sont également présents dans les isolats humains (Leverstein-van-Hall *et al.*, 2011).

5. Conclusions et recommandations

L'utilisation d'antibiotiques dans la production primaire agricole est considérée comme la cause principale de sélection de l'antibiorésistance chez des bactéries susceptibles de se retrouver ensuite sur les denrées alimentaires. Le Comité scientifique recommande par conséquent de faire un usage raisonnable des antibiotiques dans la production primaire. La production animale doit ici faire l'objet de la plus grande attention. Pour la production végétale, il est important que les bonnes pratiques agricoles (GAP) soient appliquées et que des informations à ce sujet soient distribuées afin d'éviter une contamination par des micro-organismes fécaux. Par exemple, le document "Five keys to growing safer fruits and vegetables" présente ces connaissances d'une manière simple et claire (WHO, 2011).

De plus, l'application des bonnes pratiques de production (GMP) et des bonnes pratiques d'hygiène (GHP) sont également inévitables en vue d'une production sûre des aliments. Lors de la transformation de denrées alimentaires, les paramètres physiques (p.ex. les combinaisons de temps et de température pour des procédés thermiques) doivent être respectés et les bonnes pratiques d'hygiène doivent être appliquées dans l'ensemble de la chaîne alimentaire, de la ferme à la fourchette. Par la présente, le Comité scientifique recommande de consacrer une large attention durable à respecter les GAP, GMP et GHP dans les systèmes d'autocontrôle dans les entreprises.

Les produits crus comportent le plus grand risque de transfert de l'antibiorésistance vu que les bactéries antibiorésistantes éventuellement présentes ne sont pas détruites.

L'effet des techniques de transformation et de conservation des aliments sur les bactéries présentes est varié, mais dans la plupart des cas, le nombre de bactéries présentes sur les aliments se voit réduit. Vu que la conjugaison est la trajectoire principale du transfert horizontal et que des bactéries détruites ne sont plus capables d'effectuer la conjugaison, ces traitements (thermiques) réduisent dans de nombreux cas le risque de transfert de gènes d'antibiorésistance à des bactéries présentes dans des denrées alimentaires et/ou le système digestif de l'homme.

Les techniques minimales de transformation ou de conservation sont à l'origine de bactéries stressées, ce qui pourrait augmenter la probabilité de transmission de l'antibiorésistance par conjugaison (Mc Mahon *et al.*, 2007). Néanmoins, peu d'informations sont disponibles à ce sujet dans la littérature. Des recherches sur ce sujet fourniraient plus de clarté.

Les micro-organismes qui sont ajoutés aux denrées alimentaires sont susceptibles de contenir des gènes transmissibles d'antibiorésistance et de les transmettre à des bactéries (pathogènes). Le Comité scientifique recommande que ces micro-organismes soient contrôlés du point de vue de l'absence de gènes d'antibiorésistance. Ce contrôle pourrait être fait dans le cadre de l'autocontrôle de la production alimentaire.

Enfin, le Comité scientifique note qu'il est important que des recherches supplémentaires sur la quantification du transfert horizontal de gènes d'antibiorésistance vers des agents pathogènes via l'alimentation à l'homme, sur la résistance croisée entre biocides et antibiotiques et sur la corrélation entre les propriétés de virulence et l'antibiorésistance soient effectuées.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert

Bruxelles, le 05/06/2012

Références

AFSCA, 2003. Avis 2003/07 du Comité scientifique - Résidus de streptomycine dans le miel suite à l'utilisation du produit Fructocin sur les pommiers et les poiriers. Disponible au lien suivant: http://www.favv.be/home/com-sci/avis03_fr.asp#07.

AFSCA, 2010. Avis 29-2010 du Comité scientifique du 10 septembre 2010. Indications suggérant un transfert par voie alimentaire de la résistance aux antibiotiques, des animaux vers l'homme : étude des profils de résistance aux antibiotiques et du lysotype de *Salmonella* Typhimurium isolé chez les porcs et les volailles, dans les viandes de porc et de volaille et chez l'homme (période 2001-2006) – Dossier Sci Com 2007/08 (auto-saisine). Disponible au lien suivant: http://www.favv.be/comitescientifique/avis_documents/AVIS29-2010_FR_Dossier2007-08.pdf.

AFSCA, 2011. Avis 08-2011 du Comité scientifique du 16 septembre 2011. Evaluation de l'exposition aux *E. coli* résistantes aux céphalosporines par la consommation de viande de poulet (Dossier Sci Com 2010/15 : dossier auto-saisine). Disponible au lien suivant: http://www.favv.be/comitescientifique/avis_documents/AVIS08-2011_FR_DOSSIER2010-15.pdf.

Atterbury, R.J., Connerton, P.L., Dodd, C.E.R., Rees, C.E.D., Connerton, I.F., 2003. Application of host-specific bacteriophages to the surface of chicken skin leads to a reduction in recovery of *Campylobacter jejuni*. Applied and Environmental Microbiology 69, 6302-6306.

Bergogne-Bérézin, E., 1997. Who or what is the source of antibiotic resistance? Journal of Medical Microbiology 46 (6), 461-470.

Buffet-Bataillon, S., Branger, B., Cormier, M., Bonnaure-Mallet, M., Jolivet-Gougeon, A., 2011. Effect of higher minimum inhibitory concentrations of quaternary ammonium compounds in clinical *E. coli* isolates on antibiotic susceptibilities. Journal of Hospital Infection 79, 141-146.

Carattoli, A., 2008. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. Clinical Microbiology and Infection 14 (1), 117-123.

Carlton, R.M., Noordman, W.H., Biswas, B., De Meester, E.D., Loessner, M.J., 2005. Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: Genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and application. Regulatory Toxicology and Pharmacology 43, 301-312.

Cataloluk, O., Gogebakan, B., 2004. Presence of drug resistance in intestinal lactobacilli of dairy and human origin in Turkey. FEMS Microbiology Letters 236, 7-12.

Chahad, O.B., Bour, M.E., Calo-Mata, P., Boudabous, A., Barros-Velázquez, J., 2012. Discovery of novel biopreservation agents with inhibitory effects on growth of food-borne pathogens and their application to seafood products. Research in Microbiology 163, 44-45.

Chen, J., Novick, R.P., 2009. Phage-mediated intergeneric transfer of toxin genes. Science 323, 139-141.

Cocconcelli, P.S., Cattivelli, D., Gazzola, S., 2003. Gene transfer of vancomycin and tetracycline resistances among *Enterococcus faecalis* during cheese and sausage fermentations. International Journal of Food Microbiology 88 (2-3), 315-323.

Colomer-Lluch, M., Imamovic, L., Jofre, J., Muniesa, M., 2011 (b). Bacteriophages Carrying Antibiotic Resistance Genes in Fecal Waste from Cattle, Pigs, and Poultry. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55 (10), 4908-4911.

Colomer-Lluch, M., Jofre, J., Muniesa, M., 2011 (a). Antibiotic Resistance Genes in the Bacteriophage DNA Fraction of Environmental Samples. PLoS ONE 6 (3), e17549. doi: 10.1371/journal.pone.0017549.

Conseil Supérieur de la Santé (CSS), 2012. Publication of the Superior Health Council No. 8651. Probiotics and their implications for Belgian public health. Part 1: Microbiological characterization.

Doucet-Populaire, F., Trieu-Cuot, P., Dosbaa, I., Andremont, A., Courvalin, P., 1991. Inducible Transfer of Conjugative Transposon Tn1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the Digestive Tracts of Gnotobiotic Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35 (1), 185-187.

ECDC, 2009 (a). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

ECDC, 2009 (b). Scientific Opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks: Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA Journal* 2009; 7(11):1372.

EFSA, 2007. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA Journal* 587, 1-16.

EFSA, 2008. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *EFSA Journal* 765, 1-87.

EFSA, 2009. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal* 9 (7), 2154.

EFSA, 2012 (a). Register of Questions. Disponible au lien suivant: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?panel=BIOHAZ&foodsectorarea=50&questiontype=2>.

EFSA, 2012 (b). Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for the removal of *Listeria monocytogenes* surface contamination of raw fish. *EFSA Journal* 10 (33), 2615.

El Bassi, L., Hassouna, M., Shinzato, N., Matsui, T., 2009. Biopreservation of refrigerated and vacuum-packed *Dicentrarchus labrax* by lactic acid bacteria. *Journal of Food Science* 74 (6), 335-339.

Fluit, A.C., 2005. Towards more virulent and antibiotic-resistant *Salmonella*? *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 43, 1-11.

Gevers, D., Masco, L., Baert, L., Huys, G., Debevere, J., Swings, J., 2003. Prevalence and diversity of tetracycline resistant lactic acid bacteria and their *tet* genes along the process line of fermented dry sausages. *Systematic and Applied Microbiology* 26, 277-283.

Gfeller, K.Y., Roth, M., Meile, L., Teuber, M., 2003. Sequence and genetic organization of the 19.3-kb erythromycin and dalfopristin resistance plasmid pLME300 from *Lactobacillus fermentum* ROT1. *Plasmid* 50, 190-201.

Goode, D., Allen, V.M., Barrow, P.A., 2003. Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. *Applied and Environmental Microbiology* 69 (8), 5032-5036.

Gooderham, W.J., Hancock, R.E.W., 2009. Regulation of virulence and antibiotic resistance by two-component regulatory systems in *Pseudomonas aeruginosa*. FEMS Microbiology Reviews 33, 279-294.

Guerra, B., Junker, E., Miko, A., Helmuth, R., Mendoza, M.C., 2004. Characterization and localization of drug resistance determinants in multidrug-resistant, integron-carrying *Salmonella enterica* serotype Typhimurium strains. Microbial Drug Resistance 10, 83-91.

Hugas, M., 1998. Bacteriocinogenic Lactic Acid Bacteria for the Biopreservation of Meat and Meat Products. Meat Science 49 (1), 139-150.

IFH, 2000. Microbial resistance and biocides. A review by the International Scientific Forum on Home Hygiene.

Jacobsen, T., Budde, B.B., Koch, A.G., 2003. Application of *Leuconostoc carnosum* for biopreservation of cooked meat products. Journal of Applied Microbiology 95, 242-249.

Kang, Y.S., Park, W., 2010. Trade-off between antibiotic resistance and biological fitness in *Acinetobacter* sp. strain DR1. Environmental Microbiology 12 (5), 1304-1318.

Karatzas, K.A.G., Webber, M.A., Jorgensen, F., Woodward, M.J., Piddock, L.J.V., Humphrey, T.J., 2007. Prolonged treatment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with commercial disinfectants selects for multiple antibiotic resistance, increased efflux and reduced invasiveness. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 60, 947-955.

Kastner, S., Perreten, V., Bleuler, H., Hugenschmidt, G., Lacroix, C., Meile, L., 2005. Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food. Systematic and Applied Microbiology 29, 145-155.

Katla, A.-K., Kruse, H., Johnsen, G., Herikstad, H., 2001. Antimicrobial susceptibility of starter culture bacteria used in Norwegian dairy products. International Journal of Food Microbiology 67, 147-152.

Klare, I., Konstabel, C., Werner, G., Huys, G., Vankerckhoven, V., Kahlmeter, G., Hildebrandt, B., Müller-Bertling, S., Witte, W., Goossens, H., 2007. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 59, 900-912.

Leverentz, B., Conway, W.S., Camp, M.J., Janisiewicz, W.J., Abuladze, T., Yang, M., Saftner, R., Sulakvelidze, A., 2003. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatment with lytic bacteriophages and a bacteriocin. Applied and Environmental Microbiology 69, 4519-4526.

Leverentz, B., Conway, W.S., Janisiewicz, W., Camp, M.J., 2004. Optimizing concentration and timing of a phage spray application to reduce *Listeria monocytogenes* on honeydew melon tissue. Journal of Food Protection 67, 1682-1686.

Leverstein-van Hall, M.A., Dierickx, C.M., Stuart, J.C., Voets, G.M., van den Munckhof, M.P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A.C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M.J.M., Mevius, D.J., 2011. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clinical Microbiological Infections 17, 873-880.

Maher, M.C., Alemayehu, W., Lakew, T., Gaynor, B.D., Haug, S., Cevallos, V., Keenan, J.D., Lietman, T.M., Porce, T.C., 2012. The Fitness Cost of Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Insight from the Field. PLoS ONE 7 (1), e29407.

Masco, L., van Hoorde, K., de Brandt, E., Swings, J., Huys, G., 2006. Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium* strains from humans, animals and probiotic products. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 58, 85-94.

Maseda, H., Hashida, Y., Konaka, R., Shirai, A., Kourai, H., 2009. Mutational Upregulation of a Resistance-Nodulation-Cell-Division-Type Multidrug Efflux Pump, SdeAB, upon Exposure to a Biocide, Cetylpyridinium Chloride, and Antibiotic Resistance in *Serratia marcescens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (12), 5230-5235.

Mathur, S., Singh, R., 2005. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria - a review. *International Journal of Food Microbiology* 105, 281-295.

Mayrhofer, S., Paulsen, P., Smulders, F.J.M., Hilbert, F., 2006. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from muscle foods as related to the veterinary use of antimicrobial agents in food-producing animals in Austria. *Microbial Drug Resistance* 12, 278-283.

Mc Mahon, M.A.S., Blair, I.S., Moore, J.E., Mc Dowell, D.A., 2007. The rate of horizontal transmission of antibiotic resistance plasmids is increased in food preservation-stressed bacteria. *Journal of Applied Microbiology* 1364-5072.

Meyer, B., 2006. Does microbial resistance to biocides create a hazard to food hygiene? *International Journal of Food Microbiology* 112, 275-279.

Mølbak, K., 2004. Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans – the public health consequences. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health* B51, 364-369.

Mølbak, K., 2005. Human health consequences of antimicrobial drug-resistant *Salmonella* and other foodborne pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 41, 1613-1620.

Nakaminami, H., Noguchi, N., Nishijima, S., Kurokawa, I., So, H., Sasatsu, M., 2007. Transduction of the plasmid encoding antiseptic resistance gene *qacB* in *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30, 1412-1415.

Nawaz, M., Wang, J., Zhou, A., Chaofeng, M., Wu, X., Moore, J.E., Millar, B.C., Xu, J., 2011. Characterization and Transfer of Antibiotic Resistance in Lactic Acid Bacteria from Fermented Food Products. *Current Microbiology* 62, 1081-1089.

Olstorpe, M., Passoth, V., 2011. *Pichia anomala* in grain biopreservation. *Antonie van Leeuwenhoek* 99, 57-62.

Oon, L.L., Ling, M.M., Chiew, Y.F., 2001. Gastrointestinal colonisation of vancomycin-resistant enterococcus in a Singapore teaching hospital. *Pathology* 33 (2), 216-221.

Persoons, D., Dewulf, J., Smet, A., Herman, L., Heyndrickx, M., Martel, A., Catry, B., Butaye, P., Haesebrouck, F., 2010. Prevalence and Persistence of Antimicrobial Resistance in Broiler Indicator Bacteria. *Microbial Drug Resistance* 16 (1), 67-74.

Resch, M., Nagel, V., Hertel, C., 2008. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci associated with food and used in starter cultures. *International Journal of Food Microbiology* 127, 99-104.

Rudolf, D., Michaylov, N., van der Linden, M., Hoy, L., Klugman, K.P., Welte, T., Pletz, M.W., 2011. International Pneumococcal Clones Match or Exceed the Fitness of Other Strains despite the Accumulation of Antibiotic Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55 (10), 4915-4917.

Schnürer, J., Jonsson, A., 2011. *Pichia anomala* J121: a 30-year overnight near success biopreservation story. *Antonie van Leeuwenhoek* 99, 5-12.

Silbergeld, E.K., Graham, J., Price, L.B., 2008. Industrial food animal production, antimicrobial resistance and human health. *Annual Review of Public Health* 29, 151-169.

Smet, A., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Heyndrickx, M., Catry, B., Herman, L., Haesebrouck, F., Butaye, P., 2008. Diversity of extended-spectrum- β -lactamases and class C β -lactamases among cloacal *Escherichia coli* in Belgian broiler farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52 (4), 1238-1243.

Smet, A., Rasschaert, G., Martel, A., Persoons, D., Dewulf, J., Butaye, P., Catry, B., Haesebrouck, F., Herman, L., Heyndrickx, M., 2010. *In situ* ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *Journal of Applied Microbiology* 110 (2), 541-549.

Srinivasan, V., Nam, H.-M., Sawant, A.A., Headrick, S.I., Nguyen, L.T., Oliver, S.P., 2008. Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in *Enterobacteriaceae* isolated from dairy and nondairy farm soils. *Microbial Ecology* 55, 184-193.

Stine, O.C., Johnson, J.A., Keefer-Norris, A.K., Perry, K.L., Tigno, J., Qaiyumi, S., Stine, M.S., Morris, J.G. Jr., 2007. Widespread distribution of tetracycline resistance genes in a confined animal feeding facility. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29, 348-352.

Streit, J.M., Jones, R.N., Toleman, M.A., Stratchounski, L.S., Fritsche, T.R., 2006. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns among gastroenteritis-causing pathogens recovered in Europe and Latin America and *Salmonella* isolates recovered from bloodstream infections in North America and Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2003). *International Journal of Antimicrobial Agents* 27, 367-375.

Sundh, I., Melin, P., 2011. Safety and regulation of yeasts used for biocontrol or biopreservation in the food or feed chain. *Antonie van Leeuwenhoek* 99, 113-119.

Teuber, M., Meile, L., Schwartz, F., 1999. Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from foods. *Antonie van Leeuwenhoek* 76, 115-137.

Thomson, K.S., Moland, E.S., 2000. Version 2000: the new β -lactamases of Gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. *Microbes and Infection* 2 (10), 1225-1235.

Toomey, N., Bolton, D., Fanning, S., 2010. Characterisation and transferability of antibiotic resistance genes from lactic acid bacteria isolated from Irish pork and beef abattoirs. *Research in Microbiology* 161, 127-135.

Toomey, N., Monaghan, A., Fanning, S., Bolton, D.J., 2009. Assessment of antimicrobial resistance transfer between lactic acid bacteria and potential foodborne pathogens using *in vitro* methods and mating in a food matrix. *Foodborne Pathogens and Disease* 6 (8), 925-933.

Tumah, H.N., 2009. Bacterial Biocide Resistance. *Journal of Chemotherapy* 21 (1), 5-15.

Van Boxtael, S., Dierick, K., Van Huffel, X., Uyttendaele, M., Berkvens, D., Herman, L., Bertrand, S., Wildenauwe, C., Catry, B., Butaye, P., Imberechts, H., 2012. Comparison of antimicrobial resistance patterns and phage types of *Salmonella* Typhimurium isolated from pigs, pork and humans in Belgium between 2001 and 2006. *Food Research International* 45, 913-918.

Vermeiren, L., Devlieghere, F., Debevere, J., 2004. Evaluation of meat born lactic acid bacteria as protective cultures for the biopreservation of cooked meat products. *International Journal of Food Microbiology* 96, 149-164.

Vogel, R.F., Becke-Schmid, M., Entgens, P., Gaier, W., Hames, W.P., 1992. Plasmid transfer and segregation in *Lactobacillus curvatus* LTH1432 *in vitro* and during sausage fermentations. *Systematic and Applied Microbiology* 15, 129-136.

Varma, J.K., Greene, K.D., Ovitt, J., Barrett, T.J., Medalla, F., Angulo, F.J., 2005. Hospitalization and antimicrobial resistance in *Salmonella* outbreaks, 1984-2002. *Emerging infectious diseases* 11, 943-946.

Wang, H.H., Manuzon, M., Lehman, M., Wan, K., Luo, H., Wittum, T.E., Yousef, A., Backaletz, L., 2006. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiology Letters* 254, 226-231.

WHO, 2011. Five keys to growing safer fruits and vegetables: promoting health by decreasing microbial contamination. Trial edition for field testing, June 2011. Disponible au lien suivant: http://www.who.int/foodsafety/consumer/5keys_growing_trial_edition.pdf.

Whitehead, R.N., Overton, T.W., Kemp, C.L., Webber, M.A., 2011. Exposure of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium to High Level Biocide Challenge Can Select Multidrug Resistant Mutants in a Single Step. *PLoS ONE* 6 (7), e22833. doi:10.1371/journal.pone.0022833.

Zirakzadeh, A., Patel, R., 2005. Epidemiology and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Current Opinion in Infectious Diseases* 18, 507-512.

