



**COMITÉ SCIENTIFIQUE  
DE L'AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ  
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE**

**AVIS 19-2013**

**Objet : Utilisation raisonnée des substances antibactériennes lors du traitement collectif des animaux de rente et conséquences sur la sélection de la résistance (dossier Sci Com 2012/10)**

Avis approuvé par le Comité scientifique le 20 septembre 2013.

**Résumé**

Il a été demandé au Comité scientifique de rendre un avis sur l'utilisation raisonnée des substances antibactériennes lors du traitement collectif des animaux de rente et sur l'effet de ceux-ci sur la sélection de la résistance.

Avant de répondre à deux questions spécifiques, le Comité scientifique relève les divers aspects de l'utilisation des substances antibactériennes et la sélection de la résistance chez les animaux de rente.

Il ressort de la littérature qu'il existe une énorme quantité de preuves que l'utilisation de substances antibactériennes (antibiotiques et médicaments chimiothérapeutiques) exerce une pression de sélection puissante sur la résistance des bactéries (bactéries commensales, zoonotiques et pathogènes), tant au niveau de l'animal individuel que de la population. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de publications scientifiques qui comparent uniquement l'effet du traitement individuel et du traitement collectif sur la sélection de la résistance sans que différents modes d'administration ont également été utilisés. Seul un nombre limité d'études comparant l'effet de l'administration orale et parentérale des antibiotiques sur la sélection de la résistance aux substances antibactériennes est disponible. Ces études n'apportent pas suffisamment de preuves pour que des conclusions générales puissent être tirées. Ce qui est certain c'est que les deux voies d'administration ont un effet sur la sélection de la résistance aux substances antibactériennes, qui, en outre, peut persister longtemps dans l'animal et dans l'environnement.

La posologie administrée (dose et intervalle de traitement) et le mode d'administration de la substance antibactérienne influencent la concentration tissulaire et, par conséquent, l'ampleur de la sélection de la résistance aux substances antibactériennes, aussi bien chez les bactéries pathogènes contre lesquelles le traitement a été instauré, que chez les espèces de bactéries commensales. Les doses recommandées dans la notice semblent fortement varier entre fabricants. En outre, elles ont été déterminées sur base de la guérison clinique après traitement et non en fonction de la prévention de la sélection de la résistance.

Les traitements collectifs avec des substances antibactériennes sont fréquemment utilisés chez les animaux de rente (porcs, volailles, veaux viandeux). Ils peuvent être administrés dans un but thérapeutique pour le traitement d'animaux infectés et présentant des signes cliniques de la maladie, dans un but métaphylactique pour le traitement des animaux infectés et malades et pour la prévention de la transmission de l'infection aux animaux qui ne sont pas encore infectés au sein du même groupe et dans un but prophylactique à des moments stratégiques du cycle de production afin de prévenir une infection.

Différentes formes de traitement collectif peuvent être appliquées: traitement collectif local (par exemple le tarissement intra-mammaire chez les bovins laitiers), le traitement collectif parentéral (par exemple injection des médicaments chez les porcelets non-sevrés et chez les veaux) et traitement collectif par voie orale soit via les aliments, soit via l'eau de boisson ou le lait artificiel.

Le tarissement intra-mammaire chez les bovins laitiers est une forme particulière de traitement collectif puisque tous les animaux ne sont pas traités simultanément mais bien en fonction de l'évolution de la période de lactation. Lors du tarissement, des antibiotiques à action prolongée sont utilisés dans le but de traiter les infections sub-cliniques pendant la période de tarissement et de prévenir de nouvelles infections. La pression de sélection sur la résistance reste limitée à la flore bactérienne de la mamelle.

Excepté chez les porcelets non-sevrés et chez les veaux, le traitement collectif parentéral est relativement peu utilisé chez les animaux de rente en raison de l'importante main-d'œuvre qu'il nécessite. Via ce mode d'administration, il est possible, contrairement à l'administration via l'alimentation, de déterminer méticuleusement la dose et la durée du traitement. La limitation de la durée de traitement permet également de réduire la période pendant laquelle une pression de sélection de résistance est effectuée sur la flore bactérienne.

La grande majorité des traitements collectifs sont administrés via l'alimentation ou via l'eau de boisson. Les substances antibactériennes exercent en premier lieu leur action sur la flore bactérienne dans l'appareil digestif et passent ensuite dans une mesure plus ou moins grande dans la circulation sanguine. La biodisponibilité est en grande partie déterminée par le type de molécule et peut varier aussi bien lors d'une absorption presque nulle qu'à des niveaux d'absorption relativement élevés. L'absorption de la même molécule peut également varier beaucoup d'un animal à l'autre.

Du point de vue technique et logistique, l'administration de substances antibactériennes par le biais de l'alimentation est un moyen très simple pour administrer un traitement collectif à des animaux de rente (donc également très accessible). Toutefois, cette méthode possède divers inconvénients pratiques comme la posologie efficace peu fiable chez les animaux malades, la problématique du transfert des substances antibactériennes et leur sédimentation différentielle dans l'aliment, le fait qu'habituellement de grands lots d'animaux sont nourris via la même ligne d'alimentation, la tendance à la surconsommation d'antibiotiques en raison de la facilité du mode d'administration et la tendance au dépassement de la durée de traitement strictement nécessaire suite à la rigidité du début et de la fin du traitement, ... qui engendrent une sélection de la résistance. En outre, il y a aussi le risque d'exposition de l'homme et de l'animal à des résidus de substances antibactériennes provenant des aliments médicamenteux via la poussière dans les étables.

Le traitement collectif par le biais de l'eau de boisson ou du lait artificiel permet une administration flexible des substances antibactériennes à des groupes sélectionnés d'animaux de rente pendant une durée déterminée. L'administration d'une dose correcte requiert de bonnes connaissances de la solubilité des substances antibactériennes et de la consommation d'eau de boisson par les animaux, ainsi que de la qualité appropriée de l'eau de qualité et du réglage adéquat des doseurs (et leur contrôle) et de l'approvisionnement en eau pour les animaux.

Chez les porcs, les traitements collectifs sont fréquemment utilisés : par voie parentérale aux porcelets non sevrés et par l'alimentation ou l'eau de boisson chez les porcelets après sevrage. Aussi bien un sous-dosage qu'un surdosage ont été constatés. Une très grande variation de l'incidence de traitement existe entre les exploitations. Chez la volaille, les antibiotiques sont presque exclusivement administrés au moyen de traitements collectifs et presque toujours via l'eau de boisson. L'incidence moyenne de traitements est élevée. Chez la volaille de grandes variations en utilisation d'antibiotiques existent aussi entre les exploitations. Chez les veaux viandeux, la majorité des traitements collectifs sont administrés par voie orale. L'incidence moyenne de traitements est très élevée. Chez les veaux viandeux une variation relativement importante de l'incidence de traitement est observée entre les exploitations, bien qu'elle soit inférieure à celle constatée chez les porcs et chez la volaille. Peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'utilisation d'antibiotiques chez les lapins dans notre pays. En France, on observe un passage du traitement collectif au moyen d'un aliment médicamenteux à l'administration des antibiotiques via l'eau de boisson. Dans notre pays, l'aquaculture est pratiquée à petite échelle. Au niveau mondial, toutefois, l'aquaculture est une activité agro-industrielle importante. L'utilisation de substances antibactériennes varie d'un pays à l'autre. Les substances antibactériennes sont habituellement administrées via le fourrage. La contamination du sédiment et de l'environnement par des substances antibactériennes est une préoccupation majeure afin de gérer la pression sur la sélection de résistance.

Certains biocides peuvent induire la sélection de la résistance aux substances antibactériennes selon des mécanismes d'action similaires à ceux des antibiotiques

et peuvent par la suite contribuer à la sélection de l'antibiorésistance. Cependant, leur importance sur le terrain n'est pas encore claire.

Après cette introduction détaillée, le Comité scientifique élabore une réponse aux questions suivantes.

### **Question 1:**

**Partant du fait que le traitement collectif (de porcs, veaux, volaille, lapins ou poissons) au moyen de substances antibactériennes a pour but une lutte efficace contre les maladies infectieuses, quelles sont ses conséquences sur la sélection de résistance?**

Chaque traitement avec des substances antibactériennes fournit une pression de sélection sur les gènes de résistance des bactéries pathogènes et / ou commensales. Ce phénomène est plus prononcé pour les traitements collectifs que pour les traitements individuels car la pression de sélection est exercée simultanément sur tous les animaux, ce qui peut se traduire par une sélection de résistance plus globale. En outre, il est à noter que les traitements collectifs stratégiques et prophylactiques sont contraire à 'l'usage raisonné' des substances antibactériennes, ce qui représente une pierre angulaire à la limitation de la sélection de la résistance.

En ce qui concerne les modes d'administration, il est difficile, vu la disponibilité limitée d'informations, de sélectionner le mode qui exerce une pression de sélection de résistance la plus faible. En ce qui concerne les traitements de groupes par voie orale et parentaux, le Comité scientifique conclut que ces deux modes d'administration exercent une pression de sélection sur le développement de résistance qui est proportionnelle au nombre d'animaux exposés. Cette pression de sélection peut persister longtemps chez l'animal et dans l'environnement.

Sur base de ce qui précède, on peut conclure qu'aucun traitement collectif antibactérien ne peut être administré sans qu'il n'y ait une pression sur la sélection de la résistance. Par conséquent, le Comité scientifique est d'avis que la meilleure façon de contrer la sélection de la résistance aux substances antibactériennes est de réduire le degré d'exposition aux substances antibactériennes.

### **Question 2:**

**De quels facteurs de risque de sélection de la résistance faut-il tenir compte lors du traitement collectif au moyen de substances antibactériennes ?**

Le Comité scientifique est d'opinion que les facteurs de risque de la sélection de résistance identifiés sont principalement liés au choix et à l'utilisation des substances antibactériennes, à leurs caractéristiques pharmacologiques et aux conditions de travail de certains modes d'administration par laquelle le seuil d'application du traitement collectif est particulièrement faible.

Un classement des différents traitements collectifs a été réalisé sur base de leur effet direct ou indirect (taille moyenne des lots traités et durée du traitement) sur la sélection de résistance. Le moindre effet s'applique au traitement local. Viens ensuite, par ordre croissant le traitement parentéral, le traitement oral via l'eau de boisson ou le lait artificiel, le traitement oral via les aliments médicamenteux préparés au niveau de l'entreprise (par système de dosage mobile) et finalement via l'aliment médicamenteux préparé par l'entreprise d'aliments composés. Le manque de flexibilité dans ce dernier mode est un défaut majeur.

Étant donné les nombreux inconvénients du traitement collectif oral administré via l'alimentation, la grande rigidité et accessibilité de l'utilisation des aliments médicamenteux (produits dans l'entreprise d'aliments composés), le Comité scientifique conclut que, de préférence, cette forme de traitement collectif ne devrait plus être appliquée.

Le Comité scientifique recommande, de manière générale, d'éviter le plus possible les traitements collectifs et d'investir dans la prévention des maladies animales.

## Summary

### **Advice 19-2013 of the Scientific Committee of the FASFC on responsible use of antibacterial substances via group treatment of livestock and the effect on the selection of resistance.**

The Scientific Committee has been asked to give advice on the responsible use of antibacterial substances administered via group treatment of livestock and the impact there-off on resistance selection.

Before answering two specific questions, the Scientific Committee elucidates the various aspects of the use of antibacterial substances and resistance selection in livestock.

The literature shows that there is an overwhelming amount of evidence that the use of antibacterial substances (antibiotics and chemotherapeutics) provoke a powerful pressure on the selection of resistance in bacteria (commensal, zoonotic and pathogenic bacteria), both in the individual animal and at the level of the population. However, no scientific publications were found which unambiguously describe the effect of individual versus group treatment on resistance selection without also using different routes of administration. There are only a limited number of studies available that test the effect of oral versus parenteral antibiotic treatment on selection of resistance. These studies provide insufficient basis to draw general conclusions. What is certain is that both routes of administration have an effect on the selection of antibacterial resistance which may also persist for a long time in the animal and in the environment.

The dosage (dose and treatment interval) and mode of administration of the antibacterial agent affect the tissue concentrations and, consequently, the degree of selection of anti-bacterial resistance in both the pathogens, for which the treatment was started, as in the commensal bacteria. The recommended doses in the leaflet appear to differ heavily between manufacturers. They were also determined in function of the clinical cure after treatment, and not in terms of the occurrence of resistance selection.

Group treatment with antibacterial substances are frequently used in livestock (pigs, poultry, veal calves). This may be with a therapeutic objective, for the treatment of infected and clinically sick animals, with a metaphylactical objective for the treatment of infected and diseased animals and for the prevention of infection in the not yet infected animals of the same group or with a prophylactic point of view during strategic moments during the production cycle to prevent infection.

Various forms of group treatment can be applied: local group treatment (e.g. intra-mammary dry-off therapy in dairy cattle), parenteral group treatment (e.g. injection of drugs in suckling piglets and calves) and oral group treatment either through feed or through drinking water or milk replacer.

The intra-mammary dry-off therapy is a special form of group treatment since not all animals are treated simultaneously but according the evolution of the lactation period. Dry-off therapy uses long-acting antibiotics in order to treat subclinical infections and to prevent new infections from occurring. The selection pressure on resistance is limited to the bacterial flora of the udder.

Except for sucking piglets and calves parenteral group treatment is relatively little used in livestock due to its labor intensive nature. However, this route of

administration enables, in contrast to feed medication, to meticulously determine the dose and duration of treatment. Limiting the duration of treatment also reduces the period during which a pressure on resistance selection is executed on the bacterial flora.

The large majority of the group treatments are administered via feed or drinking water. The antibacterial substances exert, in the first place, their action on the bacterial flora in the digestive system and are in varying degrees absorbed into the bloodstream. The bioavailability is strongly influenced by the type of molecule and the formulation and can range from almost no absorption to relatively high absorption rates. There is also wide variation in absorption of the same molecule between animals.

Administration of antibacterial substances via the feed is from labor technical and logistical point of view a very simple way of group treatment of livestock (and thus very easy applicable) which, however, has several practical disadvantages such as the unreliable effective dosage of sick animals, the issue of cross-contamination of antibacterial substances and their segregation in the feed, the fact that usually large numbers of animals are connect to the same feed line, the tendency for overconsumption of antibiotics because of the low threshold of the route of administration and exceeding of the minimum necessary duration of therapy due to the inflexible start and stop moment of the treatment, which promotes the selection of resistance. Besides this there is also the risk of exposure of humans and animals to antibacterial residues in the stable dust originating from medicated feed.

Group treatment through drinking water or milk replacer allows for a more flexible administration of antibacterial substances to selective groups of animals for a period determined by the veterinarian. Applying the correct dosage requires a thorough knowledge of the solubility of the antibacterial substances, the water uptake by the animals, a suitable water quality and good technical adjustment of the dosing (and their control) and the water supply system.

In pigs group treatments are frequently applied; through parenteral route in suckling piglets and through the feed or drinking water in piglets after weaning. Both underdosing as overdosing have been observed. There is a large variation in treatment incidence between farms. In poultry, antibiotics are almost exclusively used by group treatment and almost always via the drinking water. The average treatment incidence is high. Also in poultry a large variation in antibiotic use is observed between farms. In veal calves most group treatments are administered orally. The average treatment incidence is very high. Also in veal calves, there is a variation in treatment incidence between farms but this incidence is lower than in pigs and poultry. Little is known about the antibiotic use in rabbits in our country. In France a switch is made from group treatment with medicated feed to administration of antibiotics via the drinking water. Aquaculture is performed only on a small scale in our country. However, globally aquaculture is an important agro-industrial activity. The use of antibacterial substances varies greatly from country to country. Antibacterial drugs are mainly administered through the feed. Contamination of the sediment and the environment with antibacterial substances is an important issue in order to control the pressure on the selection of resistance.

Some biocides may contribute, according to similar mechanisms of antibiotics, to the selection of antibiotic resistance. However, their importance in the field is still unclear.

After this detailed introduction the Scientific Committee formulates an answer to the following questions.

### **Question 1:**

**Based on the fact that in group treatment (of pigs, calves, poultry, rabbits or fish) with antibacterial substances an effective control of infectious diseases is pursued, what is the impact on the selection of resistance?**

Each treatment with antibacterial substances creates a selection pressure on the resistance of pathogenic and / or commensal bacteria. In group treatment, this phenomenon is even more pronounced than in individual treatment because the selection pressure is exerted on all animals simultaneously, whereby it may be expected that this translates into a more comprehensive resistance selection. Moreover it should be noted that strategic prophylactic group treatments are contrary to the 'prudent use' of antibacterial substances, which is a keystone to limit the selection of resistance.

Regarding the treatment route, it is difficult to determine which one is preferable in terms of the least selection of resistance because of the limited amount of available information. With regard to oral and parenteral group treatment the Scientific Committee concludes that both routes of administration exert pressure on the selection of resistance proportionally to the number of animals exposed. This selection pressure may also persist for a long time in the animal and in the environment.

From the above it appears that no antibacterial group therapy can be given without the occurrence of pressure on the selection of resistance. Consequently, the Scientific Committee is of the opinion that the best way to counter the selection of resistance in the population is to lower the usage of antibacterial substances.

### **Question 2:**

**Which risk factors for resistance selection must be considered in group treatment with antibacterial substances?**

The Scientific Committee is of the opinion that the risk factors for resistance selection are mainly related to the choice and use of antibacterial substances, with their pharmacological properties and with the technical labor conditions of certain routes of group treatment whereby the threshold for their application is particularly low.

A ranking is made of the different group treatments based on their direct or indirect (through number of animals exposed and duration of exposure) effect on resistance selection. The slightest effect applies to local treatment. Followed in increasing order by parenteral treatment, by oral treatment through drinking water or milk replacer, by the oral treatment using medicated feed mixed on the farm through a mobile dosing system and finally by group treatment via medicated feed mixed into the compound feed company. The lack of flexibility in the latter form is a major flaw.

The Scientific Committee concludes that given the many disadvantages of oral group treatment through feed, the great inflexibility and approachability of the use of medicated feed (mixed in the compound feed company) this form of group treatment should preferably no longer be applied.

As a general rule the Scientific Committee recommends to avoid as much as possible group treatment and to invest in animal disease prevention.

## **Mots clés**

Substances antibactériennes, antibiotiques, résistance, traitement collectif, animaux de rente

## **1. Termes de référence**

La résistance des bactéries aux substances antibactériennes constitue une menace réelle à la fois pour la santé publique que pour la santé des animaux. L'usage de substances antibactériennes, tant chez l'homme que chez l'animal, entraîne une sélection de germes résistants chez le patient ou chez l'animal sous traitement . Une transmission de la résistance des bactéries provenant des animaux vers les bactéries présentes chez l'homme est possible aussi bien lors du contact direct où indirect avec des animaux, que par le biais de la chaîne alimentaire. Afin d'optimiser le traitement des animaux de rente et en même temps maintenir la probabilité de sélection de résistance aussi faible que possible, la question de la forme d'administration la plus efficace (combinaison d'actions et facilité d'administration) des médicaments vétérinaires en général et des substances antibactériennes en particulier est posée.

### **1.1. Questions posées**

Après concertation avec le demandeur de l'avis, les questions suivantes ont été formulées.

#### Question 1

Partant du fait que le traitement collectif (de porcs, veaux, volailles, lapins ou poissons) au moyen de substances antibactériennes a pour but une lutte efficace contre les maladies infectieuses, quelles sont les conséquences sur la sélection de la résistance aux substances antibactériennes ? À cet égard, tous les modes d'administration des substances antibactériennes lors du traitement collectif doivent être pris en considération.

L'avis ne couvre pas l'utilisation d'oxyde de zinc qui a récemment reçu une autorisation temporaire comme médicament. Pour plus d'informations sur l'utilisation d'oxyde de zinc pour la prévention de la diarrhée chez les porcelets au sevrage il est fait référence à l'avis rendu par l'AMCRA (Centre de connaissance Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals) en 2012 et par l'ANSES en 2013. Concernant l'effet d'oxyde de zinc sur la sélection de la résistance antibactérienne dans des conditions de terrain, peu d'études fiables existent déjà.

#### Question 2

De quels facteurs de risque de sélection de la résistance faut-il tenir compte lors du traitement collectif au moyen de substances antibactériennes ?

### **1.2. Cadre légal**

Il n'existe actuellement aucune réglementation spécifique relative à l'usage raisonné des antibiotiques ni à la réduction de la résistance aux antibiotiques. Toutefois, les « EU Council conclusions » (2012) et les recommandations de l'EFSA et de l'OIE incitent les États membres à entreprendre des actions.

### 1.3. Définitions

Les définitions suivantes sont utilisées dans le présent avis :

**Substances antimicrobiennes :** l'ensemble des substances antibactériennes, antimycosiques, antiparasitaires et antiviraux.

**Substances antibactériennes :** l'ensemble des antibiotiques, médicaments chimiothérapeutiques et antiseptiques (biocides).

**Traitement collectif :** administration prophylactique, métaphylactique ou thérapeutique de médicaments vétérinaires à un groupe d'animaux, soit par voie parentérale, soit par voie orale (eau de boisson ou aliment pour animaux).

**Traitement par voie orale :** administration d'un médicament vétérinaire par voie orale via l'alimentation pour animaux, l'eau de boisson ou le lait artificiel .

**Traitement parentéral :** administration d'un médicament vétérinaire par injection (sous-cutanée, trans-dermique, intra-musculaire, intra-veineuse ou intra-péritonéale) ou par perfusion et par laquelle un effet systémique est envisagé.

**Traitement local :** l'administration d'un médicament vétérinaire à travers la peau, via les mamelons (intra-mammaire), intra-oculaire, intra-auriculaire, intra-utérine ou intra-articulaire et par laquelle un effet local est envisagé.

**Traitement prophylactique :** traitement antibactérien d'un groupe d'animaux, à des moments stratégiques du cycle de production (par exemple des porcelets après sevrage ou des veaux mis à l'engraissement), afin de prévenir une infection qui pourrait résulter en des animaux malades et/ou des baisses de production.

**Traitement métaphylactique :** traitement antibactérien d'un groupe d'animaux au sein duquel une partie des animaux est infectée cliniquement et ce dans le but de traiter tous les animaux infectés (malades cliniquement ou non) et de prévenir la transmission de l'infection aux animaux qui ne sont pas encore infectés.

**Traitement thérapeutique :** traitement antibactérien d'un animal ou d'un groupe d'animaux qui est (sont) infecté(s) et qui présente(nt) des symptômes cliniques.

**Résistance :** insensibilité intrinsèque ou acquise des bactéries à certaines substances antibactériennes. Dans la suite de ce document, le terme « résistance » renverra toujours à la résistance acquise. Il n'existe pas de définition simple qui puisse correctement décrire la résistance aux substances antibactériennes en toutes circonstances. Par conséquent, nous sommes contraints d'utiliser plusieurs critères afin de qualifier une bactérie donnée de résistante ou sensible, à savoir le critère microbiologique ou épidémiologique, le critère génétique, le critère pharmacologique et le critère clinique. Ceci implique que certaines souches bactériennes peuvent être sensibles selon un critère, mais résistantes selon un autre critère. Les différentes définitions sont développées plus loin dans le document.

**Sélection de la résistance :** sélection de bactéries résistantes (aussi bien chez les bactéries commensales, zoonotiques que pathogènes) à la suite d'une exposition à des substances antibactériennes.

**Animaux de rente** : porcs, volailles, ruminants, lapins, poissons, etc. qui sont détenus en groupe en vue de la production de produits d'origine animale destinés à la consommation humaine.

**Résistance croisée** : se dit lorsque des bactéries présentent une résistance à plusieurs substances antibactériennes au moyen d'un même mécanisme de résistance.

**Résistance multiple** : se dit lorsque des bactéries sont résistantes à plusieurs substances antibactériennes, entre lesquelles il n'existe pas de résistance croisée, et ce au moyen de mécanismes de résistance indépendants.

**CMI** : concentration minimale inhibitrice. Il s'agit de la plus faible concentration d'un médicament antibactérien qui, dans des conditions *in vitro* bien précises, inhibe la croissance d'une souche bactérienne donnée. C'est l'« unité » avec laquelle la sensibilité/résistance aux substances antibactériennes est exprimée.

**CPM** : « mutant prevention concentration » (concentration de prévention des mutations). Il s'agit de la plus faible concentration d'une substance antibactérienne qui, dans des conditions *in vitro* bien précises, prévient la sélection de souches résistantes (par le biais de mutations en une étape). En d'autres termes, lorsque la concentration de la substance antibactérienne reste supérieure à la CPM pendant le traitement, la probabilité de sélection de souches résistantes est très faible.

**CMS** : concentration minimale sélective. Il s'agit de la plus faible concentration qui, dans des conditions *in vitro* bien précises, induit encore la sélection de souches résistantes. Dans certains articles, la CMS est assimilée à la valeur CMI de la souche bien qu'il ait été démontré que des concentrations (très) en dessous de la valeur CMI peuvent encore donner lieu à une certaine pression de sélection (Gullberg et al., 2011).

**MSW** : « mutant selection window » (fenêtre de sélection des mutations). Ce terme désigne une plage de concentrations d'une substance antibactérienne. Les souches exposées à une concentration d'une substance antibactérienne dans les limites de cette plage subissent une pression de sélection de la résistance. Cette plage possède la CPM comme limite supérieure et la CMI comme limite inférieure.

Les concepts de CPM et, par conséquent, de MSW sont principalement utilisés pour les combinaisons bactérie/substance antibactérienne, pour lesquelles l'apparition de mutations ponctuelles constitue le principal mécanisme de résistance. La plupart de ces études portent donc sur les fluoroquinolones.

**LMR** : limite maximale de résidus. Il s'agit de la concentration maximale d'une substance antibactérienne et/ou de ses métabolites qui peu(ven)t encore être présente(s) dans les tissus cibles (muscle, graisse, foie, rein, œufs, lait, miel) au moment où ceux-ci intègrent la chaîne alimentaire.

Considérant les discussions menées lors des réunions du groupe de travail des 10 avril 2012, 8 avril 2013 et 13 juin 2013 et des séances plénières du 28 juin 2013 et du 20 septembre 2013 ;

## le Comité scientifique émet l'avis suivant :

### 2. Introduction

Dans cet avis, l'utilisation de substances antibactériennes dans l'élevage est abordée de façon générale sous l'angle des questions posées concernant la relation avec la sélection de résistance.

Pour des recommandations plus spécifiques concernant le choix des substances antibactériennes, il est fait référence aux guides pour une utilisation raisonnée des antibiotiques, publiés par l'AMCRA. Ceux-ci ont pour objectif de donner aux vétérinaires des informations et des recommandations spécifiques à l'espèce pour le traitement des porcs et des bovins en fonction de la maladie. Les substances antibactériennes sont classées en fonction du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> choix basé sur des preuves scientifiques (données de la littérature) et en tenant compte notamment des données de susceptibilité aux substances antibactériennes, de la pharmacocinétique et de la -dynamique, de l'efficacité et de la symptomatologie clinique des animaux. Il a également été attribué à chaque molécule un code de couleur et de lettre, basé sur l'importance de la molécule pour la santé publique et animale, selon les listes publiées respectivement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2011) et l'Office Internationale d'Epizooties (OIE, 2007).

#### 2.1. Résistance aux substances antibactériennes

Pour un aperçu scientifique des mécanismes de la résistance aux substances antibactériennes, nous renvoyons à Muylaert et Mainil (2013).

Dans l'ensemble, nous pouvons distinguer deux types de résistance aux substances antibactériennes :

- 1) **la résistance aux substances antibactériennes intrinsèque ou naturelle.** C'est un phénomène naturel est présent chez tous les représentants d'une espèce bactérienne donnée et est basé sur l'absence ou l'inaccessibilité de diverses cibles de la substance antibactérienne ou sur la synthèse d'enzymes qui inactivent l'antibiotique (*Mycoplasma* spp (absence de paroi cellulaire) est intrinsèquement résistante aux substances antibactériennes qui agissent sur la paroi cellulaire, *Bordetella bronchiseptica* est intrinsèquement résistante à la pénicilline en raison de la présence de l'enzyme bêta-lactamase, par exemple)). Cette résistance propre à une espèce n'est pas liée à une exposition antérieure à des substances antibactériennes.
- 2) **la résistance aux substances antibactériennes acquise.** C'est une résistance qui n'est pas présente naturellement chez l'espèce bactérienne concernée et elle a été sélectionnée à la suite d'une exposition à des

substances antibactériennes. La résistance antibactérienne est acquise par mutation ou transfert horizontal de gènes. Le transfert horizontal de gènes entre bactéries a lieu par le biais de trois mécanismes différents : la conjugaison, la transformation et la transduction (voir cadre).

La **conjugaison** est le transfert d'éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons conjugatifs, îlots génomiques...) entre des cellules bactériennes vivantes et elle requiert un contact étroit entre la cellule donneuse et la cellule receveuse. La conjugaison est un phénomène plus fréquent que la transformation et la transduction. En outre, elle concerne le plus large spectre d'espèces bactériennes.

Lors de la **transduction**, un bactériophage spécifique se fixe à une bactérie, ce qui entraîne le transfert de son matériel génétique qui peut contenir l'ADN bactérien de son hôte précédent et éventuellement, certains gènes de résistance aux antibiotiques. La transduction a généralement lieu entre des souches bactériennes parentes proches.

Lors de la **transformation**, des fragments d'ADN nus présents dans l'environnement qui contiennent par exemple des gènes de résistance aux antibiotiques sont intégrés dans les cellules bactériennes.

Les concepts de sensibilité et de résistance aux substances antibactériennes ne sont pas faciles à définir de manière univoque en toutes circonstances. Pour ces raisons, nous sommes contraints d'utiliser plusieurs critères afin de qualifier une bactérie donnée de résistante ou sensible. Ceux-ci sont le critère microbiologique ou épidémiologique, le critère génétique, le critère pharmacologique et le critère clinique. Ceci implique que certaines souches bactériennes peuvent être sensibles selon un critère, mais résistantes selon un autre critère (Boyen et al., 2012).

a) Le critère microbiologique ou épidémiologique

Selon le critère microbiologique, une souche bactérienne est considérée comme résistante lorsqu'elle est moins sensible à un médicament antibactérien donné (cela signifie qu'elle montre une valeur de CMI plus élevée) que la population de bactéries présentant une sensibilité normale (population de type « sauvage »). La différence entre la population de type « sauvage » et la population de type « non sauvage » est créée sur base d'un point de rupture qui distingue les deux populations le mieux que possible, le cut-off du type sauvage.

b) Le critère génétique

Selon le critère génétique, une souche bactérienne est considérée comme résistante lorsque la présence de gènes codant pour une résistance est démontrée ou lorsque certaines mutations associées à la résistance acquise sont présentes.

c) Le critère pharmacologique

Selon le critère pharmacologique, une souche bactérienne est considérée comme résistante si la valeur de CMI d'une substance antibactérienne donnée est supérieure aux concentrations sanguines et tissulaires qui peuvent être atteintes par un traitement prescrit.

d) Le critère clinique

Selon le critère clinique, une souche bactérienne est considérée comme résistante si aucune guérison clinique ne survient après un traitement à l'aide de la dose recommandée de la substance antibactérienne. Le critère clinique est d'une part plus important pour la pratique vétérinaire que les autres critères, mais il est d'autre part difficile de le déterminer avec précision car une multitude d'autres facteurs influencent toujours le succès de la guérison comme par exemple la disponibilité de la substance antibactérienne aux environs du foyer d'infection, le degré d'infection, le statut immunitaire de l'animal, ... Les bactéries cliniquement sensibles sont distinguées des bactéries cliniquement non-sensibles par un point de rupture clinique.

L'épidémiologie de la résistance aux substances antibactériennes peut grosso modo être subdivisée en quatre stades. Le premier est celui du développement de la

résistance (par exemple par mutation), suivi de celui de la sélection des bactéries résistantes sous l'influence d'une pression de sélection et une propagation de la résistance peut apparaître. Ces bactéries résistantes peuvent alors persister au sein d'une population, parfois même après la disparition de la pression de sélection, ou redevenir des bactéries sensibles.

Les différentes étapes sont détaillées brièvement ci-dessous :

1. Des déterminants de la résistance aux substances antibactériennes existaient déjà avant la découverte et l'utilisation des antibiotiques. Il s'agit de caractéristiques inhérentes à certaines espèces bactériennes, présentes dans divers écosystèmes. La sélection de la résistance est donc un phénomène naturel qui survient aussi lorsque aucune substance antibactérienne n'est utilisée (D'costa et al., 2011), mais elle est stimulée par l'usage de telles substances.

2. Les substances antibactériennes sont des substances puissantes qui contribuent à la sélection de bactéries résistantes. L'interaction entre la population bactérienne et l'antibiotique varie selon la concentration de l'antibiotique et la composition de la population bactérienne. Dans un premier temps, les bactéries résistantes déjà présentes sont sélectionnées. Ensuite, il est très probable que la population de bactéries sensibles survivantes intègre un ou plusieurs gènes de résistance par transfert horizontal de gènes ou par mutation. Même en faible concentration, les antibiotiques contribuent au maintien et à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques (Gulberg et al., 2011 ; van der Horst et al., 2011).

Par conséquent, les antibiotiques peuvent modifier la composition et l'équilibre (sensible/résistante) d'une population bactérienne mixte (Acar et Moulin, 2012). La sélection de la résistance aux substances antibactériennes est la capacité graduelle des micro-organismes à s'adapter à une pression de sélection exercée par des substances antibactériennes. La sélection de la résistance fait partie du processus évolutif de la vie microbienne.

3. Après la disparition d'une pression de sélection, les caractéristiques de la résistance peuvent persister et se stabiliser au sein des populations bactériennes résistantes. Dans le passé, on pensait que l'intégration de gènes de résistance s'accompagnait d'une perte de fonctions, de sorte que ces bactéries perdaient leur stabilité. Toutefois, il a été démontré que les bactéries résistantes peuvent persister en l'absence d'antibiotiques (Andersson et Hughes, 2011). Une fois qu'un certain niveau de résistance a été sélectionné, celle-ci peut souvent persister parmi la population bactérienne entre autres en raison de gènes de résistance qui se trouvent sur des constructions génétiques très stables.

4. La réversion totale vers la sensibilité est très rare. En l'absence de pression de sélection, une évolution lente vers une diminution de la prévalence de la résistance peut se produire, mais elle ne signifie pas la réversion vers la sensibilité (Acar et Moulin, 2012).

## **2.2. Utilisation d'antibiotiques et résistance aux substances antibactériennes**

Le développement de produits antibactériens a eu des conséquences majeures aussi bien dans le domaine de la médecine humaine que vétérinaire. De nombreuses affections qui auparavant menaient à une maladie grave ou même à la mort ont tout à coup pu être traitées de manière (relativement) simple. Toutefois, l'inconvénient de l'utilisation de ces produits antibactériens s'est vite manifesté sous la forme de la sélection de résistances. Les capacités d'adaptation exceptionnelles des bactéries ont, en effet, permis à des bactéries résistantes de se multiplier et également de se propager rapidement.

L'apparition d'une résistance chez les bactéries est le résultat d'un processus de sélection naturelle par lequel les bactéries moins sensibles ou insensibles à certaines substances antibactériennes possèdent, en présence d'une pression de sélection, un avantage par rapport aux bactéries sensibles à ces mêmes substances.

Les mécanismes qui utilisent des bactéries pour se protéger des substances antibactériennes sont très variés et vont d'une augmentation de l'efflux ou d'une diminution de l'influx de l'antibiotique à la formation d'un biofilm, en passant par des modifications des récepteurs (Miao et al., 2012) (Figure 1). Le mécanisme utilisé dépend à la fois de l'espèce bactérienne et du milieu dans lequel la bactérie se trouve. Les bactéries peuvent acquérir ces mécanismes de résistance d'autres bactéries par transfert horizontal de gènes ou les développer elles-mêmes par mutation (cf. supra).

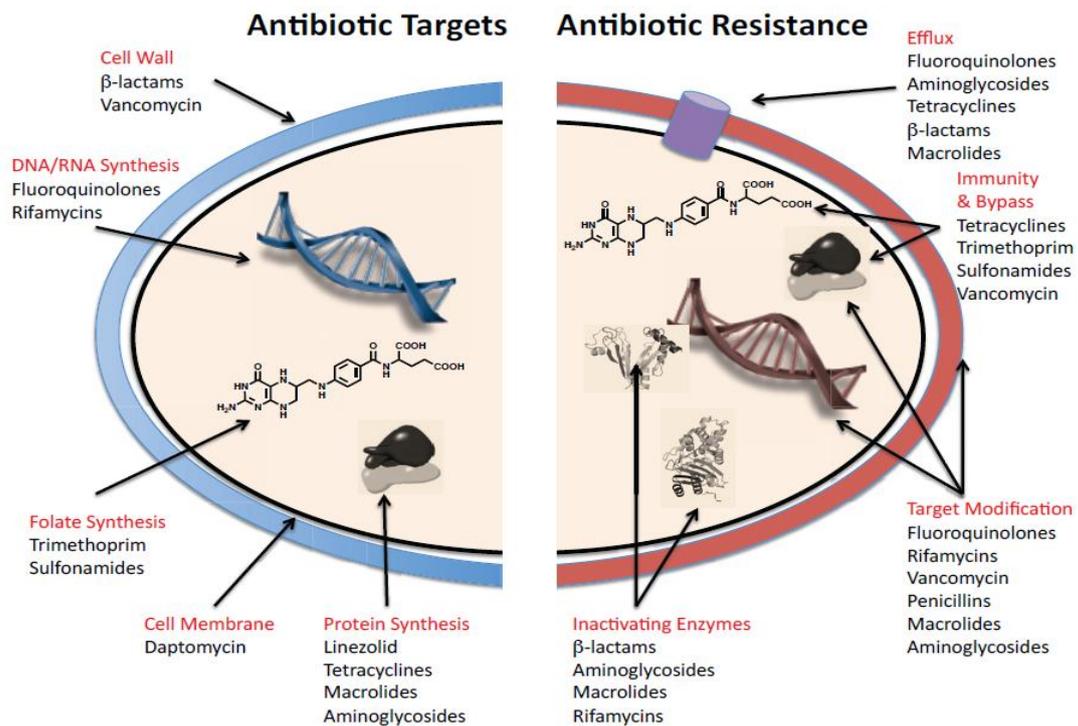


Figure 1: Récepteurs et mécanismes de résistance aux substances antibactériennes (Wright, 2010).

La relation entre l'utilisation de substances antibactériennes et l'émergence de la résistance peut être démontrée à différents niveaux. Une relation directe entre une substance antibactérienne spécifique et la sélection d'une résistance est relativement facile à démontrer **en laboratoire** (Stamey et al, 1976; Cloeckaert et Chaslus-Dancla, 2001). Au niveau de **l'animal individuel**, Berge et al, (2005) ont démontré que le traitement individuel (par voie parentérale) d'un nombre limité de taureaux avec du florfenicol entraîne une augmentation marquée de la résistance chez les *Escherichia coli* fécaux. Au niveau de **l'exploitation**, plusieurs études ont également déjà montré une corrélation entre la consommation de substances antibactériennes et le niveau de résistance antibactérienne (Dewulf et al, 2006; Da Costa et al, 2008, Persoons et al, 2010). Dans une étude de Casteleyn et al. (2007), des échantillons d'*Escherichia coli* ont été recueillis dans différents secteurs animaux. Ici également, il a été constaté que dans les secteurs où de nombreux traitements antibactériens sont administrés (volailles, porcs), il y a significativement plus de résistance en comparaison avec la situation chez les bovins laitiers et chez les lièvres sauvages. Enfin, tout récemment, Chantziaras et al. (2013) ont démontré que **les pays** avec une consommation élevée de substances antimicrobiennes par rapport à leur production animale, présentent également plus de résistances chez *Escherichia coli*.

Cependant, il y a beaucoup de facteurs différents tels que le type d'antibiotique, la quantité utilisée, la voie d'administration, ... qui peuvent agir sur la relation entre l'utilisation de substances antibactériennes et l'apparition de résistance. Des mécanismes comme la résistance multiple et la résistance croisée peuvent contribuer à l'ensemble complexe de sélection de la résistance et de sa persistance et sont souvent plus difficiles à lier à l'utilisation d'une substance antibactérienne spécifique (Koningstein et al., 2010).

Dans un article de synthèse récent, Acar et Moulin (2012) ont décrit le mode complexe d'apparition de la résistance et comment l'utilisation des substances antibactériennes agit sur elle. Selon leurs conclusions, il existe un nombre écrasant de preuves montrant que l'usage de substances antibactériennes exerce une pression de sélection puissante sur l'apparition de bactéries résistantes.

Il convient également de noter qu'il existe à côté de l'utilisation des antibiotiques, plusieurs autres facteurs qui peuvent jouer un rôle (limité) dans la sélection et la propagation de la résistance. L'effet de facteurs tels que le stress, l'hygiène (Dewulf et al., 2007; Persoons et al., 2010), l'âge (Butaye et al., 1999; Berge et al., 2005; Dewulf et al., 2007), l'alimentation (Khachatryan et al., 2006) a déjà été décrit. Les mécanismes sous-jacents ne sont souvent pas entièrement clarifiés, mais peuvent notamment être liés dans certaines circonstances, à une augmentation du degré de transfert de gènes via des intégrons (Beaber et al., 2004) ou des plasmides (Feld et al., 2008), au degré de contact avec une population hétérogène de bactéries sensibles (Dewulf et al., 2007) ou à une flore microbienne modifiée dans le système digestif (Catry et al., 2007).

Il y a une énorme quantité de preuves que l'utilisation de substances antibactériennes exerce une pression de sélection puissante sur l'émergence de bactéries résistantes, tant au niveau de l'animal individuel que de la population. Il y a aussi un certain nombre d'autres facteurs qui peuvent influencer la sélection et la propagation de la résistance. Les capacités extraordinaires d'adaptation des bactéries font en sorte que les bactéries résistantes puissent se développer et se propager rapidement.

### **2.2.1. Comparaison de l'impact des traitements individuels et collectifs sur la sélection de la résistance aux substances antibactériennes**

Lorsque certains animaux d'un groupe sont malades ou menacent de le devenir, nous pouvons décider d'administrer un traitement individuel uniquement aux animaux présentant des manifestations cliniques de la maladie ou de traiter le groupe entier. Le traitement d'un nombre restreint d'animaux aura bien sûr toujours comme conséquence une plus faible utilisation de substances antibactériennes que si l'ensemble du groupe est traité. Lors du traitement d'un groupe entier d'animaux, la pression de sélection sera exercée sur tous les animaux et on peut donc s'attendre à avoir un impact sur la résistance de l'ensemble du groupe. Dès lors, un traitement individuel est toujours préférable à un traitement collectif.

Dans la pratique, pour des raisons de facilité, les traitements individuels sont souvent administrés par voie parentérale, tandis que les traitements collectifs sont souvent des traitements oraux (voir plus loin). Ainsi, une étude de Dunlop et al. (1998) montre que chez les porcs de boucherie traités collectivement au moyen de tétracyclines et d'ampicilline administrées par voie orale, les bactéries commensales de l'appareil

digestif présentent des niveaux de résistance significativement plus élevés que chez les porcs de boucherie traités individuellement par voie parentérale. Les résultats de cette étude confirment l'idée selon laquelle un traitement collectif conduit à des niveaux de résistance plus élevés que les traitements individuels. Cependant, on ne peut pas être complètement sûr de cette conclusion car l'effet pourrait également être influencé par les voies d'administration (orale versus parentérale) qui dans cette étude n'ont pas été étudiés de façon indépendante les uns des autres.

Par conséquent, afin de pouvoir évaluer clairement l'effet du traitement individuel par rapport au traitement collectif sur la sélection de la résistance, il est important de rechercher des études où la comparaison est faite sans que des voies d'administration différentes ont été utilisées. À notre connaissance, aucune étude décrivant un tel protocole n'est disponible.

Le traitement d'un groupe complet d'animaux avec des substances antibactériennes aura pour effet que la pression de sélection sera exercée sur tous les animaux, on peut donc s'attendre à avoir un impact sur la sélection de la résistance. Il n'existe cependant pas d'études scientifiques qui décrivent l'effet du traitement individuel par rapport au traitement collectif sur la sélection de la résistance sans que, en même temps, différentes voies d'administration ne soient utilisées.

### **2.2.2. Comparaison de l'impact de l'administration orale et parentérale des antibiotiques sur la sélection de résistance aux substances antibactériennes**

Il existe de très nombreuses études montrant qu'aussi bien l'administration orale (Inglis et al., 2005 ; Dewulf et al., 2006 ; Berge et al., 2006 ; Callens et al., 2013) que l'administration parentérale (Berge et al., 2005; Grondvold et al., 2011) entraînent une sélection de la résistance.

Toutefois, les différentes voies d'administration d'une substance antibactérienne aboutissent à différents modes d'absorption, de diffusion, de métabolisation, d'élimination et donc, aussi à des concentrations différentes dans les différents compartiments de l'organisme (Wiuff et al., 2002 ; Olofsson and Cars, 2007). Ces différentes concentrations peuvent exercer un effet différent sur la sélection de la résistance (voir plus loin). En outre, les antibiotiques administrés par voie orale exercent toujours une pression de sélection directe sur la flore intestinale alors qu'en cas d'administration parentérale, cette action n'est qu'indirecte et dépend du degré d'excrétion de l'antibiotique ou d'un de ses métabolites actifs via le cycle entéro-hépatique (Guggenbichler et al. 1985). Sur base de ces arguments, il est supposé que l'administration orale conduit à une sélection de résistance plus élevée que l'administration parentérale (Guggenbichler et al, 1985).

Malgré la différence évidente dans la biodisponibilité de la substance antibactérienne après administration parentérale par rapport à l'administration orale, ce qui entraîne un effet différent sur la sélection de la résistance, il y a seulement un nombre limité

d'études publiées qui testent spécifiquement cet effet des différentes voies d'administration sur la résistance. Encore une fois, nous sommes ici confrontés à la difficulté que dans la plupart des études la voie d'administration est combinée avec un traitement individuel par rapport au traitement collectif, ce qui rend difficile l'évaluation de l'effet unique de la voie d'administration.

Une exception est l'étude de Checkley et al., (2010) dans laquelle la sélection et l'évolution de la résistance ont été suivies dans trois groupes de taureaux viandeux, logés à l'air libre ('feedlot'). Le premier groupe a été traité par voie orale avec 2 grammes d'oxytétracycline par animal et par jour, pendant 14 jours (total de 28 grammes par animal). Le deuxième groupe a reçu une injection sous-cutanée unique d'oxytétracycline à longue durée d'action (20 mg/kg = 6 g pour un taureau de 300 kg). Le troisième groupe n'a pas été traité. Les résultats montrent clairement que peu de temps après l'administration du traitement prophylactique, le nombre d'animaux avec des *Escherichia coli* résistants à la tétracycline augmente. La plus forte augmentation a été observée dans le groupe traité par voie orale, où la prévalence de la résistance à la tétracycline est passée de 10% à plus de 90% au 7<sup>ième</sup> et 14<sup>ième</sup> jours après le début du traitement, pour ensuite redescendre lentement jusqu'aux alentours de 60% juste avant l'abattage (210 jours après la mise à l'engraissement). Dans le groupe traité par voie parentérale, une augmentation a également été observée après le traitement, mais elle n'était que de 40% au 14<sup>ième</sup> jour, pour ensuite continuer à augmenter lentement et atteindre un niveau similaire de 60% juste avant l'abattage. Dans le groupe de contrôle, une légère augmentation temporaire a été observée, suivie d'une petite diminution puis également une évolution également jusqu'à 60%.

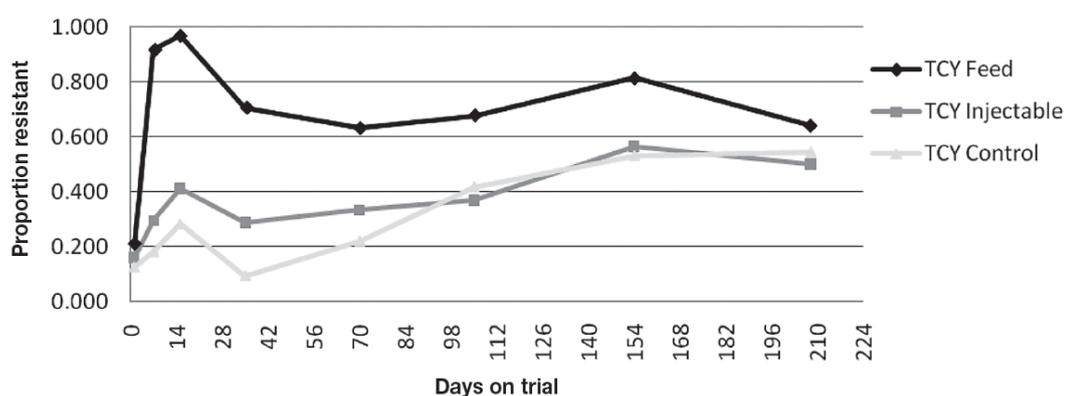


Figure 2 : Proportion de taureaux viandeux présentant un ou plusieurs isolats résistants à la tétracycline (TCY) pendant la période d'observation (Checkley et al., 2010).

Cette étude permet de conclure que par rapport à un traitement parentéral, un traitement oral avec de l'oxytétracycline exerce une pression de sélection nettement plus élevée sur les *Escherichia coli* intestinaux peu après le traitement. À long terme, toutefois, cet effet semble décroître. Cet effet à long terme est probablement le

résultat d'un brassage de la flore bactérienne des trois groupes (qui se trouvaient tous dans la même exploitation). Ce brassage explique aussi en partie l'augmentation au fil du temps de la résistance observée parmi le groupe de contrôle.

Une étude de Wiuff et al., (2003), a testé à un schéma d'étude comparable mais dans des conditions plus expérimentales, chez des porcs et avec de l'enrofloxacin. Nous savons que cette molécule est présente en forte concentration dans le système gastro-intestinal, également après une administration parentérale et que la résistance apparaît à la suite de mutations ponctuelles plutôt qu'à l'acquisition de gènes de résistance. Cette étude n'a mis en évidence aucune différence dans l'apparition de résistance chez les coliformes après un traitement oral et un traitement parentéral.

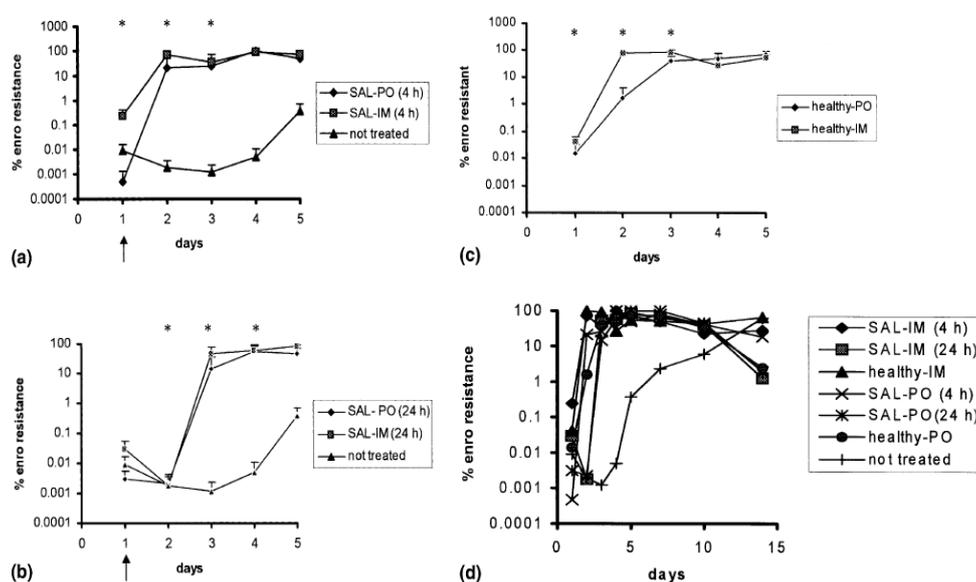


Figure 3 : Résistance des germes coliformes à l'enrofloxacin chez le porc (Wiuff et al., 2003)

Ces deux résultats différents d'études montrent que nous ne pouvons procéder à aucune généralisation en ce qui concerne l'effet du traitement oral par rapport au traitement parentéral sur la sélection de la résistance et que cet effet doit plutôt être évalué par molécule. Toutefois, il convient de souligner que, souvent, les substances antibactériennes administrées par voie orale ne sont pas ou pas complètement métabolisées dans l'appareil digestif, de sorte que des substances actives peuvent être excrétées dans les matières fécales. Elles peuvent alors continuer à exercer une pression de sélection hors de l'organisme de l'animal (Wooldridge, 2012).

Seul un nombre limité d'études comparant l'effet de l'administration orale et parentérale des antibiotiques sur la sélection de la résistance est disponible. Ces études n'apportent pas suffisamment de preuves pour que des conclusions

générales puissent être tirées. Les deux voies d'administration ont un effet sur la sélection de la résistance, qui, elle aussi, peut persister longtemps dans l'animal et l'environnement. En outre, il y aura après traitement oral une excrétion fécale des substances antibactériennes ou de leurs métabolites qui vont alors assurer une sélection de résistance hors de l'animal.

### **2.2.3. Effet de la posologie sur la sélection de résistance aux substances antibactériennes**

La dose administrée en combinaison avec la durée du traitement détermine en grande partie la quantité de substance antibactérienne assimilée par l'organisme d'un animal. Dans la pratique, il apparaît très souvent que ni les doses administrées, ni les durées de traitement ne correspondent à la dose recommandée mentionnée dans la notice. Tant des surdosages que des sous-dosages sont constatés (Callens et al., 2012 ; Pardon et al., 2012). Le traitement oral conduit souvent à un sous-dosage et le traitement parentéral au surdosage. Par ailleurs, il convient de souligner que les doses recommandées, comme indiqué sur la notice, ne sont pas uniformes et que les doses recommandées pour un même produit actif proposé par différentes firmes pharmaceutiques varient souvent, alors que les espèces cibles et les indications sont identiques. La posologie recommandée varie également souvent selon le pays (différents dossiers d'enregistrement pour lesquels les études de « dose finding » et « dose confirmation » étayant la posologie sont différentes).

L'effet sélectif des substances antibactériennes sur la sélection de la résistance est également influencé par la concentration de la substance antibactérienne. En général, on suppose qu'il existe une fenêtre de sélection de la résistance (« mutant selection window » MSW) (Baquero et Negri, 1997). Par conséquent, il convient de veiller à ce que la concentration de l'antibiotique administré se situe, dans la mesure du possible, hors des limites de cette fenêtre de sélection.

Ce concept s'applique plus particulièrement aux mécanismes de résistance résultant de mutations (par exemple suite à l'utilisation des fluoroquinolones), où il est question de la « mutant prevention concentration » (CPM). La CPM est la plus faible concentration d'une substance antibactérienne qui, dans des conditions *in vitro* bien précises, prévient la sélection des souches résistantes (par le biais de mutations en une étape). La plupart des sélections de gènes mutants ont lieu en présence de concentrations d'antibiotiques comprises entre la CMI et la CPM. Pendant un certain temps, la concentration plasmatique de l'antibiotique peut se trouver dans les limites de la MSW, ce qui permet la croissance de la population bactérienne résistante. Entre deux doses ou après l'arrêt du traitement, les concentrations peuvent de nouveau se retrouver dans la MSW. (Folia Veterinaria, 2012).

Le concept de MSW est moins pertinent pour d'autres types d'antibiotiques (bêta-lactames, macrolides, aminoglycosides), ainsi que pour les bactéries Gram négatives, étant donné que le mécanisme de résistance repose sur le transfert horizontal de gènes, plutôt que sur des mutations simples (Courvalin P., 2008 et

DeRyke et al., 2006). Toutefois, il existe des indications que l'utilisation de posologies élevées puisse également provoquer une réduction du transfert horizontal de gènes (Page et Gautier, 2012).

De faibles doses (bien en dessous de la CMI) peuvent, par contre, également conduire à la sélection de résistance (van der Horst et al, 2011).

Il est important de signaler que les posologies utilisées et les concentrations attendues d'une substance antibactérienne donnée sont déterminées en fonction du traitement contre un agent pathogène spécifique dans un organe cible déterminé. Lors d'un traitement, cependant, de nombreuses autres espèces de bactéries (commensales), pour lesquelles la fenêtre de sélection est radicalement différente et qui se trouvent à des endroits différents où les concentrations tissulaires peuvent être très différentes, subissent aussi le traitement. Il est donc très probable que la posologie optimale visant à prévenir la résistance chez un agent pathogène donné ne soit pas optimale pour de nombreuses autres bactéries présentes dans l'organisme de l'animal. Par conséquent, chaque traitement, aussi bien à une dose correcte qu'à un sous- ou un sur-dosage, conduit à la sélection de résistance chez les agents pathogènes ou commensaux.

La posologie administrée (dose et intervalle de traitements) de la substance antibactérienne influence la concentration tissulaire et, par conséquent, l'ampleur de la sélection de la résistance, aussi bien chez les bactéries pathogènes contre lesquelles le traitement a été instauré, que chez les espèces de bactéries commensales. Les doses recommandées dans la notice sont très variables et sont déterminées en fonction de la guérison clinique après traitement et non en fonction de la prévention de la sélection de résistance. Compte tenu de la grande variation de bactéries et des tissus dans un animal, chaque traitement, indépendamment de la dose, conduira toujours à la sélection de résistance chez les bactéries pathogènes ou les bactéries commensales.

### **2.3. Utilisation de biocides et résistance aux substances antibactériennes**

Comme les antibiotiques, les biocides sont de grande valeur. L'utilisation des biocides joue un rôle important pour l'hygiène dans la production animale et est par conséquent importante dans la prévention des maladies animales.

La connaissance du rôle des biocides dans l'émergence de résistance chez les bactéries est limitée. Des études montrent que certains biocides et substances antimicrobiennes font appel à des mécanismes d'action similaires lors de la sélection de la résistance (perturbation du fonctionnement des pompes à efflux, modification de la perméabilité cellulaire, formation d'un biofilm...). (McMurry et al, 1998.) Les biocides qui ont été les mieux étudiés sont le triclosan et les ammoniums quaternaires. Ils peuvent exercer une pression sélective sur les bactéries, en faveur de gènes spécifiques de résistance présents sur des éléments génétiques mobiles. Les biocides peuvent aussi induire l'expression de gènes spécifiques qui sont

impliqués dans la résistance aux substances antibactériennes (Davin-Regli et A. Pagès J, 2012). Lorsque les bactéries sont exposées à des biocides dans des conditions de laboratoire, la sélection de résistances et de résistances croisées à certains antibiotiques peut être induite (Randall et al, 2007).

Jusqu'à maintenant, seulement un nombre limité d'études ont été réalisées dans les élevages sur la relation entre la résistance et l'utilisation des biocides. Gradel et al (2005) n'ont pas trouvé de relation entre cinq biocides commerciaux différents régulièrement utilisés dans des exploitations de volailles et les valeurs de CMI chez les salmonelles isolées dans les exploitations où les biocides ont été appliqués.

Dans une étude dans les abattoirs de volailles, aucune augmentation de la résistance vis-à-vis des biocides et des antibiotiques n'a été observée chez *Campylobacter jejuni* et *Escherichia coli* avant et après nettoyage et désinfection (Peyrat et al 2008). Par contre, dans deux autres études, il a été démontré que les salmonelles exposées aux biocides ont développé une augmentation faible mais statistiquement significative des niveaux de résistance à la ciprofloxacine et à la tétracycline (Karatzas et al., 2007; Karatzas et al., 2008).

Sur base des constatations ci-dessus, SCENIHR (2009) a conclu qu'il y a une possibilité que l'utilisation inappropriée de biocides dans la production animale puisse conduire à la sélection de résistance aux substances antibactériennes, mais cela n'est pas encore étayé par des données de terrain.

Certains biocides peuvent induire la sélection de résistance aux substances antibactériennes selon des mécanismes d'action similaires à ceux des antibiotiques et peuvent, par la suite, contribuer au développement de l'antibiorésistance. Cependant, leur importance sur le terrain n'est pas encore claire.

### **3. Traitement collectif par substances antibactériennes**

Les traitements collectifs au moyen de substances antibactériennes sont des traitements au cours desquels un groupe entier d'animaux est traité conjointement, par opposition aux traitements individuels, où les animaux à traiter sont identifiés et traités individuellement. Comme déjà mentionné, plus d'animaux sont exposés à une pression de sélection par des traitements collectifs que par des traitements individuels. Une description de l'utilisation des traitements collectifs chez les animaux est donnée ci-dessous. Cette description a pour but de décrire, aussi bien que possible, les différentes formes de traitements collectifs et ne porte pas de jugement (bon ou désapprobation). L'évaluation des différentes formes de traitements collectifs est donnée plus loin dans le document, dans la rubrique '4. Avis'.

Dans la pratique, les traitements collectifs (par substances antibactériennes) sont fréquemment administrés chez les porcs, la volaille et les bovins. Chez les porcs, ils concernent principalement les porcs de boucherie (Timmerman et al., 2005, Callens et al., 2012) ; chez la volaille, les poulets de chair (Persoons et al., 2012) et chez les bovins, les veaux de boucherie (Pardon et al., 2012).

Le tarissement, qui est généralisé chez le bétail laitier, n'est pas un traitement collectif au sens strict du terme car tous les animaux ne sont pas traités simultanément au sein d'un même groupe. Toutefois, tous les animaux reçoivent un traitement similaire à un moment donné du cycle de production. Les substances utilisées pour ce tarissement sont principalement des antibiotiques à large spectre, à durée d'action courte ou longue, administrées localement (voie intra-mammaire).

### **3.1. Domaines d'application du traitement collectif par les substances antibactériennes**

Dans l'élevage du bétail, les traitements collectifs sont souvent administrés par voie orale (alimentation ou eau de boisson), mais aussi parfois par voie parentérale (injection). Cette dernière méthode est surtout utilisée chez les porcelets non sevrés. Comme les traitements collectifs sont principalement administrés par voie orale, il existe parfois une confusion entre les termes « traitement collectif » et « traitement oral », qui sont parfois utilisés comme synonymes alors que ce n'est pas le cas.

Les traitements antibactériens collectifs peuvent être administrés :

- 1. dans un but thérapeutique :** nous entendons ici le traitement d'animaux infectés et présentant des signes cliniques de la maladie. Cette indication est plutôt exceptionnelle pour les traitements collectifs, car il est très rare que tous les animaux d'un groupe soient infectés et présentent des signes cliniques de la maladie en même temps.
- 2. dans un but métaphylactique :** il s'agit du traitement d'un groupe d'animaux au sein duquel une partie des animaux est infectée et présente des signes cliniques de la maladie. Le but est à la fois de traiter les animaux infectés (présentant ou non des signes cliniques) et de prévenir la transmission de l'infection aux animaux qui ne sont pas encore infectés au sein du même groupe. Cette indication est très fréquente.

Plusieurs études ont montré que lors du traitement d'infections respiratoires chez les bovins, les traitements métaphylactiques présentent des avantages significatifs en ce qui concerne la réduction de l'impact des troubles respiratoires (Nickel en White, 2010 ; Taylor et al., 2010). En présence des agents pathogènes étudiés, les traitements métaphylactiques seraient à l'origine d'une sélection moindre de la résistance. Selon Canton et Morosine (2011), ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'aux premiers stades d'une maladie infectieuse, la population de bactéries pathogènes est plus réduite, de sorte que les chances que des bactéries mutantes résistantes soient présentes parmi cette population bactérienne sont elles aussi réduites. Ce raisonnement est valable en ce qui concerne la sélection de la résistance à la suite de mutations (par exemple résistance aux fluoroquinolones), mais ne s'applique pas nécessairement aux mécanismes de résistance reposant sur la présence de gènes spécifiques de résistance. Ce dernier mécanisme est très fréquent, y compris chez les bactéries commensales. L'impact des traitements métaphylactiques sur la sélection de la résistance chez les germes commensaux a été moins bien décrit.

- 3. dans un but prophylactique :** il s'agit du traitement d'un groupe d'animaux, à des moments stratégiques du cycle de production (par exemple porcelets après le sevrage, veaux lors de la mise à l'engraissement,), afin de prévenir une infection qui pourrait provoquer une maladie chez les animaux et/ou une baisse de la production. Ces traitements prophylactiques ou préventifs sont fréquemment appliqués sous forme de traitement collectif.

Le but d'un traitement prophylactique est de réduire la quantité d'agents pathogènes en circulation, voire de les éradiquer, afin de diminuer ainsi la pression de l'infection. Plusieurs études ont montré que ces traitements préventifs donnent des résultats cliniques favorables, par exemple en cas d'entérite nécrosante chez les poulets de chair (Brennan et al., 2001 ; Lanckriet et al., 2010) et de maladies respiratoires chez les bovins (Rérat et al., 2012). Le tarissement chez les bovins laitiers peut aussi être considéré comme un traitement prophylactique. Néanmoins, les conséquences de ces traitements prophylactiques en termes de sélection de résistance sont probablement très importantes, d'autant plus que les traitements prophylactiques évoluent souvent vers un traitement de routine qui consiste à un traitement au moment où les germes sous-jacents de la maladie ne causent plus de problèmes de santé. D'autres études ont montré que dans les exploitations où des traitements antibactériens collectifs étaient fréquemment administrés, la résistance aux substances antibactériennes était supérieure (Dewulf et al., 2006 ; Da Costa et al., 2008 ; Persoons et al., 2010).

Le Comité scientifique rappelle que l'usage préventif de substances antibactériennes est seulement recommandé très exceptionnellement dans les 'Résumés des Caractéristiques des Produits' (précédemment appelé notice scientifique) (par exemple dans l'application des pleuromutilines dans le cadre de programmes d'éradication de la dysenterie porcine – Folia Veterinaria 2013). En général, l'utilisation préventive de substances antibactériennes est découragée.

Depuis 2006, l'utilisation de substances antibactériennes comme stimulateurs de croissance n'est plus autorisée dans l'Union européenne.

### **3.2. Formes de traitement - Quelles sont les formes de traitements collectifs administrés ?**

#### **3.2.1. Traitement collectif local**

Il y a beaucoup de formes différentes de traitements locaux, mais seul un nombre très limité est également administré de manière collective. Le principal traitement collectif local est le tarissement intra-mammaire chez les bovins laitiers. Ce traitement est une forme particulière de traitement collectif étant donné que les animaux ne sont pas traités simultanément mais en fonction de l'évolution de la

période de lactation. Mais vu que, au cours d'une année, presque toutes les vaches laitières subissent ce traitement, il peut être considéré comme un traitement collectif.

Un tarissement intra-mammaire est défini comme un traitement local, car seulement une action locale des substances antibactériennes administrées est envisagée sans qu'une circulation systémique ne se produise. L'avantage est qu'il n'y a pas de pression de sélection dans d'autres organes et que, par conséquent, on peut supposer qu'il y a moins de sélection de résistance sur les bactéries commensales.

Lors du tarissement, des antibiotiques à action prolongée (3-6 semaines) sont utilisés dans le but de traiter les infections sub-cliniques pendant la période de tarissement et de prévenir de nouvelles infections.

#### Caractéristiques du traitement collectif local

- Seulement utilisé dans le cadre du tarissement.
- Chaque animal reçoit une dose identique.
- Seule une action locale est envisagée.
- Les antibiotiques sont introduits via le canal du trayon.

#### 3.2.2. Traitement collectif par voie parentérale

En principe, tout traitement parentéral (essentiellement par injection intramusculaire chez les porcs et les bovins mais aussi parfois par injection sous-cutanée ou intraveineuse chez les bovins) peut être administré afin de traiter un groupe entier d'animaux. Cependant, ce mode de traitement est relativement peu utilisé chez les bovins d'élevages en raison de l'importante main-d'œuvre qu'il nécessite. Par contre, il est plus utilisé chez les veaux viandeux et les porcelets. En outre, ce traitement doit souvent être administré pendant plusieurs jours consécutifs. La manipulation individuelle de chaque animal ainsi que la main-d'œuvre et le temps que cela nécessite, ont un effet dissuasif pour l'utilisation d'antibiotiques en général et pour le traitement collectif par voie parentérale en particulier.

Toutefois, lorsqu'un traitement collectif doit être administré à des animaux qui absorbent encore peu ou pas de nourriture solide ou d'eau (par exemple porcelets non sevrés), l'administration parentérale est la seule possibilité de traitement collectif. Par conséquent, dans l'élevage porcin et plus particulièrement chez les porcelets non sevrés, des traitements collectifs sont fréquemment administrés par voie parentérale dans un but métaphylactique ou prophylactique. Dans ces groupes d'animaux, les traitements collectifs parentéraux sont souvent combinés à d'autres actes (castration, limage des dents, injection de fer...), car la manipulation individuelle des porcelets est ainsi mise à profit. Souvent, des traitements combinés sont aussi administrés, par exemple des substances antibactériennes dissoutes dans les préparations à base de fer en dépit du fait que cela n'est pas conforme à la bonne pratique vétérinaire. Dans les élevages de veaux également, des traitements collectifs sont parfois administrés par voie parentérale, notamment comme traitement au début de l'engraissement. Afin de réduire la charge de travail, des produits à

longue durée d'action qui maintiennent une concentration thérapeutique de plus de 24 h sont souvent employés (par exemple macrolides à longue durée d'action).

D'un point de vue pharmacologique, un traitement parentéral possède de nombreux avantages. D'abord, il n'y a pas de différence en volume injecté entre les animaux malades et sains, ce qui permet d'être certain que tous les animaux traités ont reçu la dose souhaitée (si l'injection est administrée selon les règles de l'art et s'il n'y a pas eu de reflux au site d'injection). En outre, dans le cas de nombreuses molécules, la perte de produit est moindre par le système gastro-intestinal par rapport à l'administration orale. Les concentrations dans le sang et les tissus sont aussi plus uniformes que lors d'une administration orale, car la variation de l'absorption au niveau du système gastro-intestinal n'est pas concernée. La variation peut en effet être considérable parmi les animaux traités par voie orale. Un inconvénient des traitements parentéraux est qu'ils s'accompagnent toujours d'une injection et comportent donc un risque de transmission iatrogène d'un pathogène. Il existe également un risque d'apparition de sites d'injection, qui peuvent entraîner des pertes économiques, et un risque de présence prolongée du produit dans l'organisme de l'animal, de sorte que la limite maximale de résidus (LMR) risque d'être dépassée au moment de l'abattage. Le traitement parentéral est également moins recommandé du point de vue du bien-être de l'animal.

#### Caractéristiques du traitement parentéral :

- Utilisé principalement pour le traitement individuel des animaux.
- Utilisé uniquement pour le traitement collectif chez les porcelets non sevrés et chez les veaux viandeux.
- Pour chaque animal traité, on est sûr de la dose administrée et de la biodisponibilité.
- Lorsque plusieurs animaux sont traités chaque animal reçoit une dose identique.
- Compte tenu de la bonne biodisponibilité, la quantité de produit nécessaire est moindre que celle lors du traitement par voie orale.
- Un démarrage souple et rapide du traitement est possible.
- Une cessation rapide et souple de traitement est possible (sauf pour les formulations à action prolongée).
- La nature intensive du traitement fonctionne comme un élément dissuasif pour l'utilisation d'antibiotiques.
- Risque de transmission iatrogène de maladies lorsque plusieurs animaux sont traités avec le même matériel d'injection.
- Risque de résidus au niveau des sites d'injection.
- Moins convivial que le traitement par voie orale.
- Coût plus élevé que le traitement par voie orale.

Hormis chez les porcelets non sevrés et les veaux, les traitements collectifs par voie parentérale sont relativement peu utilisés chez les animaux de rente, en raison de la main-d'œuvre importante qu'ils nécessitent. D'autre part, ils permettent de mieux

maîtriser la posologie et la durée de traitement et cette voie d'application forme un frein à l'utilisation des antibiotiques.

### 3.2.3. Traitement collectif par voie orale

La grande majorité des traitements collectifs est administrée par le biais de l'alimentation ou de l'eau de boisson. Les substances antibactériennes exercent en premier lieu leur action sur la flore intestinale dans l'appareil digestif et passent ensuite dans une mesure plus ou moins grande dans la circulation sanguine. La biodisponibilité est en grande partie déterminée par le type de molécule et de formulation et peut varier d'une absorption presque nulle à un pourcentage d'absorption très élevé. L'absorption de la même molécule peut également varier beaucoup d'un animal à l'autre.

#### 3.2.3.1. Via l'aliment

Les substances antibactériennes peuvent être incorporés dans l'aliment à divers moments du processus de production et de distribution. Cela peut déjà être réalisé au stade de la production dans une entreprise d'aliments composés. Toutefois, les substances antibactériennes peuvent aussi être ajoutées à l'aliment lors du déchargement du camion et de la mise en silos, au moyen d'un doseur de précision (système de mélange monté sur le camion dans lequel le médicament peut être mélangé aux aliments au moment du déchargement) ou directement à l'aide d'un doseur installé sur la ligne d'alimentation. Les substances antibactériennes peuvent également être ajoutées à l'aliment dans le bac où les animaux se nourrissent (topdressing). Chacune de ces différentes solutions possède des avantages et des inconvénients.

À l'heure actuelle, en Belgique, la plupart des aliments médicamenteux sont produits dans l'entreprise de fabrication d'aliments composés pour animaux. L'avantage est que la substance antibactérienne est incorporée de manière parfaitement homogène dans l'aliment et que la quantité du produit nécessaire est pesée avec précision, en fonction du volume de l'aliment. Cette méthode possède notamment comme inconvénient, le risque de sédimentation différentielle de la substance antibactérienne (cf. voir cadré) car, avant d'être consommé, l'aliment doit encore passer par de nombreuses étapes ce qui diminue son homogénéité.

Il existe également un risque de transfert de substances antibactériennes, à savoir que de petites quantités de la substance antibactérienne demeurent sur la chaîne de production, lors du stockage et lors du transport. Il en résulte un aliment de rinçage (aliment contenant des résidus d'antibiotiques). Toutefois, ce risque est très limité si les aliments médicamenteux sont incorporés dans l'entreprise de fabrication d'aliments au moyen d'un mélangeur supplémentaire. Il s'agit d'un système où un tambour de mélange séparé est prévu à la fin de la ligne de production et dans lequel seulement des aliments médicamenteux sont produits.

Par ailleurs, il existe aussi un risque de dépôt de substances antibactériennes sur la ligne d'aliments dans l'exploitation agricole, ce qui peut conduire à la libération prolongée de faibles doses de substance antibactérienne.

Un autre inconvénient majeur est que le groupe d'animaux à traiter ne peut recevoir l'aliment médicamenteux que lorsqu'un nouveau lot d'aliment est livré et que le lot précédent stocké dans le silo est épuisé. La durée de l'administration du médicament dépend du temps nécessaire pour que le stock d'aliment médicamenteux soit consommé et ne puisse pas prendre fin prématurément.

Par conséquent, la durée du traitement ne dépend pas toujours de la durée souhaitable d'un point de vue thérapeutique mais du temps nécessaire à la consommation d'un stock complet d'aliment (silo). Si le silo contenant l'aliment médicamenteux n'est pas entièrement vide avant d'être réapprovisionné en aliment non médicamenteux, les deux types d'aliment se mélangent, ce qui entraîne une posologie inappropriée (sous-dosage) et un allongement de la durée de traitement pendant les jours suivants.

En outre, dans la plupart des cas, un grand groupe d'animaux est nourri sur une même ligne d'aliments, de sorte qu'il est impossible d'administrer un médicament à de plus petits groupes d'animaux (par exemple, à un compartiment précis). Par conséquent, des animaux sont souvent traités alors que ce n'est pas nécessaire. Ce dernier inconvénient se manifeste également lorsque la substance antibactérienne est incorporée dans l'aliment au moment du remplissage du silo.

L'aliment stocké dans un silo peut être exposé à des températures élevées (surtout en été). Diverses substances antibactériennes sont sensibles à la chaleur. Ainsi, les pénicillines sont instables dès que la température dépasse 40°C. L'administration au moyen de doseurs (mobiles) montés sur la ligne d'aliments offre une plus grande flexibilité en ce qui concerne le moment et la durée de l'administration ainsi que la sélection du groupe à traiter. En outre, le risque de sédimentation différentielle est moins grand lors de l'utilisation de ces doseurs mobiles montés sur la ligne d'aliments. L'inconvénient de ces systèmes est qu'ils ne permettent pas un dosage aussi précis et que l'homogénéité varie probablement. C'est également le cas lorsque le médicament est ajouté sur l'aliment dans le bac ('topdressing'). Lors de l'administration de l'aliment médicamenteux au moyen de doseurs mobiles sur la ligne d'aliments chez les porcs, la présence de doses très variables dans les bacs a été rapportée dans la pratique (Van Krimpen, 2005).

#### Sédimentation différentielle

La sédimentation différentielle entre l'aliment et les additifs (à activité antibactérienne) est due à diverses propriétés physico-chimiques des composants de l'aliment. Cela peut être dû aux propriétés physico-chimiques des particules, à l'attraction électrostatique, ...

Lors du processus de distribution de l'aliment, la sédimentation différentielle peut avoir lieu à différents moments :

- a) Pendant le transport dans le camion, sous l'action des vibrations provoquées par le transport.
- b) Pendant le remplissage du silo, en raison des différences dans les propriétés physico-chimiques des particules.
- c) Pendant le stockage dans le silo. Certains composants ont tendance à se déposer sur le fond, d'autres adhèrent facilement aux parois du silo.
- d) Pendant le transport sur les lignes d'alimentation. Les particules plus petites sont transportées moins loin sur la ligne d'alimentation et ont tendance à se déposer plus vite, alors que les particules plus grosses sont transportées plus loin.
- e) Lors du remplissage des bacs, où le même phénomène que dans le silo risque de se produire.

Afin que les animaux reçoivent une dose correcte d'antibiotiques, il est important, lors de chaque traitement, d'adapter la posologie au rapport consommation de l'aliment/poids de chaque groupe d'animaux à traiter. Lors de l'utilisation d'un aliment médicamenteux, il est également essentiel que cet aliment ne soit pas trop humide (problème en cas de alimentation en bouillie) car la biodisponibilité des substances antibactériennes peut varier en fonction du degré d'humidité.

Les traitements collectifs administrés par le biais de l'alimentation présentent l'inconvénient supplémentaire de n'offrir aucune garantie quant au fait que les animaux malades ont consommé une quantité suffisante d'aliment médicamenteux. En effet, la maladie entraîne souvent une diminution de l'appétit, voire une anorexie. Dans de tels cas, la quantité de substances antibactériennes absorbées est insuffisante. C'est particulièrement le cas lors des traitements thérapeutiques et, dans une moindre mesure, des traitements métaphylactiques. Les traitements prophylactiques ne sont pas concernés. En outre, la quantité d'aliment consommé, et donc d'antibiotique administré, varie toujours d'un animal à l'autre.

Dans une porcherie, une grande quantité de poussières provient des aliments. Lorsqu'un aliment médicamenteux est donné aux animaux, il peut en subsister des traces dans ces poussières. Lors d'une étude de Hamscher et al. (2003), des concentrations totales de tylosine, diverses tétracyclines, sulfaméthazine et chloramphénicol atteignant 12,5 mg/kg de poussières ont été mesurées. Lors de l'étude de Murphy et al. (2007), 93% des échantillons de poussières contenaient de la tylosine et 9% contenaient de la lincomycine. La concentration moyenne de tylosine était respectivement de 3, 18 et 49 ng/m<sup>3</sup> dans les fractions inhalables dans les alvéoles (les particules < 4 µm atteignant les alvéoles), dans les fractions inhalables (les particules < 50-100 µm atteignant les voies respiratoires supérieures) et dans les fractions non inhalables des poussières. Ces faibles concentrations d'antibiotiques peuvent, d'une part, exercer une pression de sélection continue sur les bactéries (*Escherichia coli*, par exemple) présentes dans l'environnement et,

d'autre part, être à l'origine d'une exposition permanente des personnes travaillant dans la porcherie à une faible dose de substances antibactériennes.

Du point de vue technique et logistique, les traitements collectifs administrés via l'alimentation sont très faciles à administrer, en particulier lorsque l'aliment médicamenteux est fourni par une entreprise de fabrication d'aliments composés pour animaux. Une prescription rédigée par le vétérinaire d'exploitation ou par le vétérinaire attaché au producteur d'aliments pour bétail suffit pour que la substance antibactérienne puisse être incorporée à l'aliment. Par conséquent, l'éleveur de bétail est souvent trop peu, voire pas du tout, informé de l'administration d'un aliment médicamenteux à un groupe donné d'animaux, à un moment donné. Grâce à la facilité d'administration des médicaments par cette voie, l'éleveur est confronté à peu d'obstacles pratiques. L'utilisation d'un aliment médicamenteux s'avère donc particulièrement accessible dans ce cas.

Toutes les caractéristiques de l'utilisation d'un aliment médicamenteux que nous venons d'aborder montrent clairement que cette forme d'administration d'un médicament est accessible en raison de sa facilité et se prête particulièrement très bien aux traitements prophylactiques. Toutefois, elle s'avère beaucoup moins pratique lors de traitements métaphylactiques ou thérapeutiques.

Il convient de souligner que ce qui précède concerne les aliments secs. Certains points ne s'appliquent pas aux aliments sous forme de bouillie (contenant notamment des flux de déchets provenant de l'industrie alimentaire).

#### Caractéristiques du traitement par voie orale via l'alimentation :

- Principalement utilisé pour le traitement collectif de grands groupes d'animaux pendant une longue durée. Habituellement les aliments médicamenteux sont fabriqués par le fabricant d'aliments composés et tous les animaux recevant des aliments provenant de la même ligne de production sont traités.
- La dose ingérée par l'animal varie en fonction de la prise d'aliment. L'ingestion d'aliments diminue généralement chez les animaux malades.
- L'absorption est variable en fonction du type de molécule. Plusieurs additifs alimentaires peuvent affecter l'absorption de façon positive ou négative.
- Le démarrage rapide et flexible du traitement n'est pas possible, puisqu'il dépend de la disponibilité d'un silo vide.
- L'arrêt flexible et rapide du traitement n'est pas possible, car il dépend du temps nécessaire pour vider le silo.
- A différentes étapes du processus de fabrication et de distribution, il y a un risque de sédimentation différentielle qui peut mener, en termes de concentrations de substances antibactériennes, à des répartitions hétérogènes de l'aliment.
- La fraction non-absorbée et ou non-métabolisée est excrétée dans les

fèces et peut exercer une pression de sélection durable.

- Risque de contamination croisée des aliments par des résidus entre les différentes productions. Ceci est particulièrement important si le mélange est fait à l'entreprise de fabrication d'aliments, mais il est très limité si un mélangeur supplémentaire est utilisé.
- Le système se prête à des traitements préventifs et de longue durée.
- La charge de travail du traitement est limitée, ce qui diminue la barrière pour utiliser des antibiotiques.
- Les résidus d'antibiotiques peuvent être présents sur les particules de poussière dans l'étable.
- Des éliminations d'aliments médicamenteux se produisent fréquemment (fosse à fumier).

Lorsque la substance antibactérienne est administrée dans l'entreprise elle-même via un système de dosage (mobile), les propriétés et les limitations / points d'attention tels que décrits pour l'eau potable (voire plus loin) s'appliquent.

Du point de vue technique, logistique et thérapeutique, l'administration de substances antibactériennes par le biais de l'alimentation est un moyen très simple pour administrer un traitement collectif à des animaux de rente. Toutefois, cette méthode possède divers inconvénients pratiques (posologie efficace peu fiable chez les animaux malades, problématique du transfert et de la sédimentation différentielle, tendance à la surconsommation d'antibiotiques en raison du caractère accessible de la méthode d'administration et du dépassement de la durée strictement nécessaire du traitement...) qui engendrent une sélection de résistance.

### 3.2.3.2. Via l'eau de boisson ou le lait artificiel

Les traitements collectifs par le biais de l'eau de boisson sont administrés en mélangeant la substance antibactérienne à l'eau. Pour ce faire, le produit peut être mélangé dans un réservoir d'eau ou au moyen de doseurs (mobiles) installés sur la conduite d'eau potable et qui, en fonction du débit de l'eau, délivrent la concentration nécessaire de la substance antibactérienne préalablement dissoute.

La substance antibactérienne à administrer peut aussi être incorporée à la ration de lait. Ceci est fréquemment réalisé dans les élevages de veaux. Dans la pratique, l'éleveur de veaux pèse la quantité nécessaire d'antibiotique en poudre et la mélange au lait. Ce mélange a lieu dans le baril de préparation du lait, au dernier stade de la préparation, lorsque le lait a déjà été refroidi jusqu'à sa température de consommation (40-42°C).

Pour que l'administration du médicament par le biais de l'eau de boisson soit efficace, il est nécessaire de tenir compte de divers facteurs tels que : la quantité

moyenne d'eau consommée, la qualité de l'eau (pH, dureté...), la solubilité de l'antibiotique dans l'eau, le débit d'eau dans l'étable...

Contrairement à ce que nous observons lors de l'administration des traitements par le biais de l'aliment, les animaux malades boivent en général plus longtemps qu'ils ne mangent. De ce fait, ils sont exposés plus longtemps à la substance antibactérienne qui leur est administrée. Par ailleurs, la quantité d'eau consommée par les animaux est influencée par toutes sortes de facteurs (âge, température...), de sorte qu'il est recommandé de toujours mesurer au préalable la consommation quotidienne d'eau du groupe à traiter afin de pouvoir évaluer correctement la consommation réelle en médicament. Ce principe est en grande partie aussi valable pour la consommation d'aliments (voir 3.2.3.1).

Il convient de souligner que la durée de l'administration du médicament par le biais de l'eau de boisson est généralement plus courte que par le biais de l'aliment.

Les traitements collectifs administrés par le biais de l'eau de boisson et du lait présentent l'avantage pratique d'être flexibles et de pouvoir aussi être utilisés au sein de petits groupes d'animaux. Peu d'exploitations administrent le médicament pendant trois semaines via l'eau de boisson, mais beaucoup l'administrent pendant trois semaines via l'aliment. Alors que le traitement administré par le biais de l'aliment atteint toujours tous les animaux se nourrissant sur une même ligne d'aliment, les systèmes mobiles de dosage de l'eau de boisson permettent de traiter plus facilement un petit groupe d'animaux. Ces systèmes peuvent être installés de manière relativement aisée sur une conduite d'eau de boisson existante, ce qui permet de traiter des cages ou des compartiments spécifiques. La durée du traitement peut aussi être réglée simplement, car il est possible de décider à tout moment d'arrêter le traitement.

Toutefois, l'administration de substances antibactériennes via l'eau de boisson possède aussi divers inconvénients. Ainsi, tous les médicaments ne sont pas solubles dans l'eau. En outre, la qualité de l'eau n'est pas toujours uniforme, ce qui peut influencer négativement la solubilité et la stabilité du médicament. Le dépôt de substances antibactériennes dans les conduites d'eau de boisson ou la réaction des médicaments avec la paroi des conduites en métal, par exemple, peuvent aussi poser un problème. Par conséquent, il est très important de disposer de systèmes de distribution d'eau de boisson de qualité qui peuvent être nettoyés. C'est aussi valable, et peut-être même dans une plus grande mesure, avec des médicaments administrés dans le lait artificiel.

L'étude de De Lathouwers et al. (2009) a démontré de grandes différences en termes de concentrations d'amoxicilline et de doxycycline aux différents points de distribution d'eau de boisson dans les porcheries. Par conséquent, les animaux absorbaient des quantités différentes d'antibiotique par litre d'eau de boisson. Il est également important que les doseurs soient réglés correctement et le restent. Il est donc nécessaire d'étalonner régulièrement ces systèmes.

Une étude récente de van der Horst et al. (2011) a montré que l'ingestion réelle d'eau de boisson contenant des substances antibactériennes par des poulets était inférieure à l'objectif visé.

En général, la vitesse d'absorption d'une solution (administration du médicament via l'eau de boisson ou la bouillie) est supérieure à celle d'une poudre (administration du médicament via l'aliment) (Bos, 1994). Ce n'est pas nécessairement vrai en ce qui concerne la quantité totale absorbée. De ce fait, le médicament administré via l'eau de boisson agira plus rapidement et sa biodisponibilité sera la plus grande (ce qui influence positivement l'effet thérapeutique). Van Krimpen et al. (2005) soutiennent ce point de vue et signalent que seul un nombre (très) limité de publications scientifiques à ce sujet est disponible.

#### Caractéristiques du traitement oral via l'eau de boisson :

- Principalement utilisé pour les traitements collectifs pour les petits et les grands groupes d'animaux. Les systèmes de dosage mobiles permettent de traiter un nombre limité d'animaux (par exemple un compartiment)
- L'ingestion par l'animal varie en fonction de la quantité d'eau qui est absorbée. Les animaux malades boivent généralement plus longtemps qu'ils ne mangent.
- L'absorption via l'eau de boisson est variable et dépend du type de molécule mais est généralement plus rapide que via l'alimentation.
- Un démarrage flexible et rapide du traitement est possible.
- Une cessation rapide et flexible du traitement est possible.
- La solubilité dans l'eau est spécifique à la molécule et est influencée par la qualité de l'eau et le type de réseau.
- Il faut veiller à maintenir le mélange en solution et au bon fonctionnement du système de dosage.
- La fraction non-absorbée et non-métabolisée est excrétée par voie fécale et peut exercer une pression de sélection durable dans l'environnement.
- L'intensité de la main d'oeuvre lors d'un traitement via l'eau de boisson est moins élevée que lors d'un traitement parentéral, mais elle est plus élevée que lors d'un traitement via l'alimentation.

#### Caractéristiques du traitement oral via le lait artificiel:

- Seulement utilisé pour les traitements collectifs chez les veaux viandeux.
- Possibilité théorique d'un traitement ciblé des sous-groupes. Sur le terrain, les exploitations ne sont pas encore adaptées à cette possibilité.
- L'ingestion par animal varie en fonction de la quantité de lait consommée. Les animaux sont groupés sur base de la vitesse de

- prise de boisson. Les animaux malades boivent moins.
- L'absorption via le lait est variable et fonction du type de molécule.
- Un démarrage flexible et rapide du traitement est possible.
- Une cessation rapide et flexible du traitement est possible.
- La solubilité dans le lait dépend du type de molécule et est influencée par la qualité de l'eau, la composition de la poudre de lait, le type de conduite et l'état hygiénique des conduites.
  - o La forte teneur en calcium du lait peut amener à la formation de complexes entre le calcium et les molécules telles que la fluméquine, l'oxytétracycline et l'amoxicilline. La complexation avec le fer n'a aucune importance pratique, car de l'eau pauvre en fer est toujours utilisée.
  - o Le pH du lait artificiel peut avoir un impact significatif sur la solubilité et la stabilité de diverses substances antibactériennes, en particulier, les sulfamides, le triméthoprim, les bêta-lactamines et les tétracyclines.
  - o Il reste plus de matière organique du lait dans les tuyaux par rapport à l'eau, ce qui favorise la croissance bactérienne, la formation de bio-films et peut-être aussi l'augmentation des niveaux de résidus des substances antibactériennes dans le lait et les conduites convoyant le lait.
- Le dosage est effectué en versant la poudre d'antibiotique dans le réservoir de lait après la production du lait. Il n'y a pas de systèmes de dosage, à l'exception de la pesée manuelle.
- La fraction non-absorbée et non-métabolisée est excrétée par voie fécale et peut exercer une pression de sélection durable dans l'environnement.
- L'intensité de main d'oeuvre lors d'un traitement via le lait artificiel est moins élevée que lors du traitement par voie parentérale, mais elle est plus élevée que lors du traitement via l'alimentation.

Le traitement collectif par le biais de l'eau de boisson ou du lait artificiel permet une administration flexible des substances antibactériennes à des groupes sélectionnés d'animaux de rente pendant une durée déterminée. L'administration d'une dose correcte requiert de bonnes connaissances de la solubilité des substances antibactériennes et de la consommation d'eau de boisson par les animaux, ainsi qu'une eau de qualité appropriée et un réglage adéquat des doseurs (et leur contrôle) et du système de conduite de l'eau aux animaux.

### **3.3. Administration de traitements collectifs aux différentes espèces animales**

#### **3.3.1. Porcs**

Chez les porcs, les traitements collectifs sont surtout administrés par voie parentérale aux porcelets non sevrés et par le biais de l'alimentation ou de l'eau de

boisson après le sevrage. Des études de Timmerman et al., (2005) et Callens et al., (2012) montrent que la plupart des traitements collectifs chez les porcs sont administrés durant les périodes de postsevrage ou d'engraissement (figure 4).

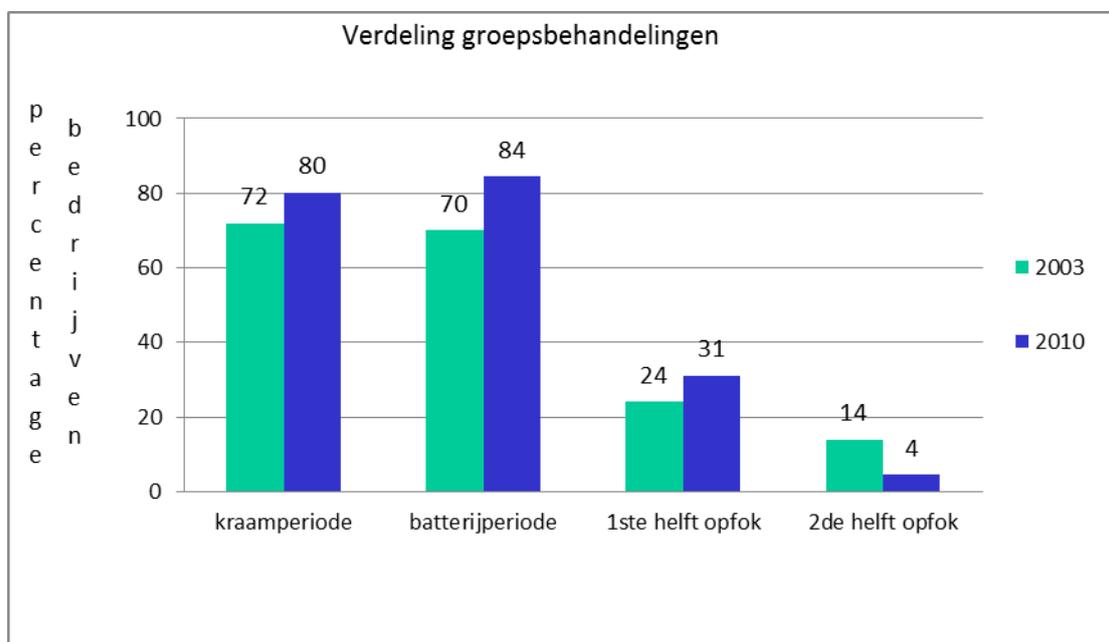


Figure 4 : Distribution des traitements collectifs avec des substances antibactériennes chez les porcs de boucherie en 2003 (Timmerman et al., 2005) et 2010 (Callens et al., 2012).

Dans l'étude plus récente sur l'utilisation des traitements collectifs réalisée en 2010 dans 50 porcheries sélectionnées de manière aléatoire en Flandre (Callens et al., 2012), il a été montré que, sur base de la quantité d'antibiotiques réellement administrée par les éleveurs (c.à.d. incidence de traitements sur base de la 'Used Daily Dose' =  $BI_{\text{UDD}}$ ), en moyenne 200 des 1.000 animaux présents sont traités par une dose d'antibiotiques (Figure 5). Lors d'une étude comparable réalisée en Belgique en 2003, ce chiffre était de 170 animaux traités pour 1.000 animaux, ce qui indique une augmentation de près de 18% en 2010 par rapport à 2003. Par ailleurs, nous observons une très grande variation de l'incidence de traitement entre les différentes exploitations (figure 5). En effet, l'utilisation d'antibiotiques est relativement limitée dans certaines exploitations, tandis que d'autres y ont recours dans des proportions démesurées.

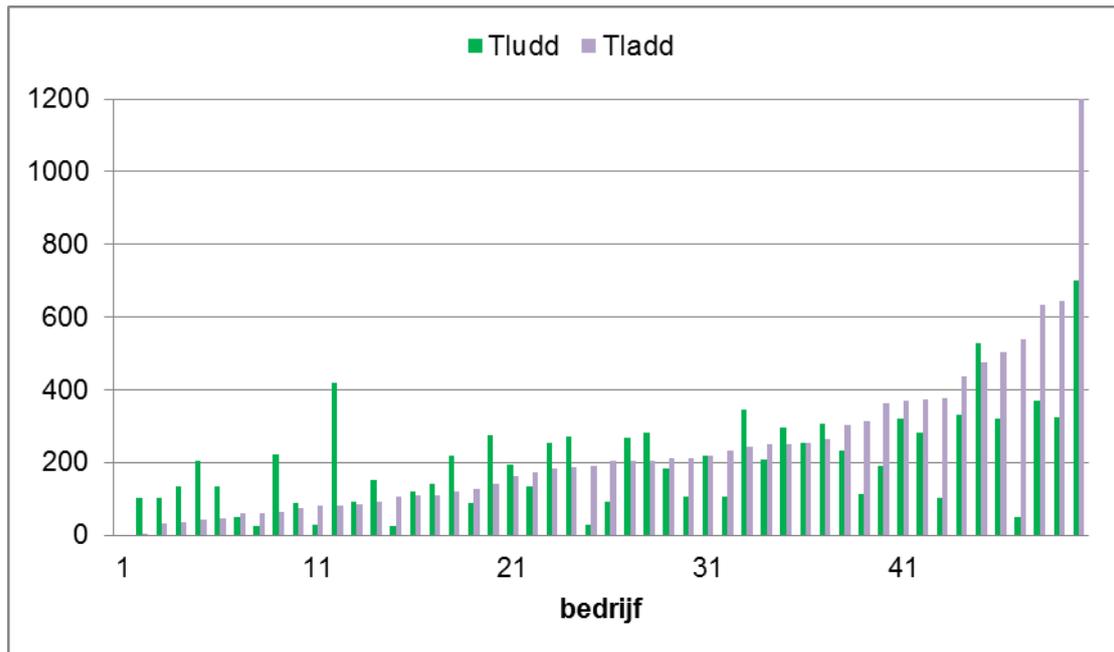


Figure 5 : Incidence de traitements dans 50 porcheries (Callens et al., 2012).

Si nous nous penchons sur les posologies, nous constatons que tant lors de l'étude réalisée en 2003 que lors de celle réalisée en 2010, des surdosages ou des sous-dosages sont très souvent administrés (Figure 6). Ces posologies erronées sont probablement la conséquence de l'utilisation d'une dose standard (arrondie en fonction de catégories de poids), de l'absence d'avis vétérinaire ou d'une mauvaise interprétation de la notice. La durée du traitement varie également de manière considérable d'un jour à plusieurs semaines.

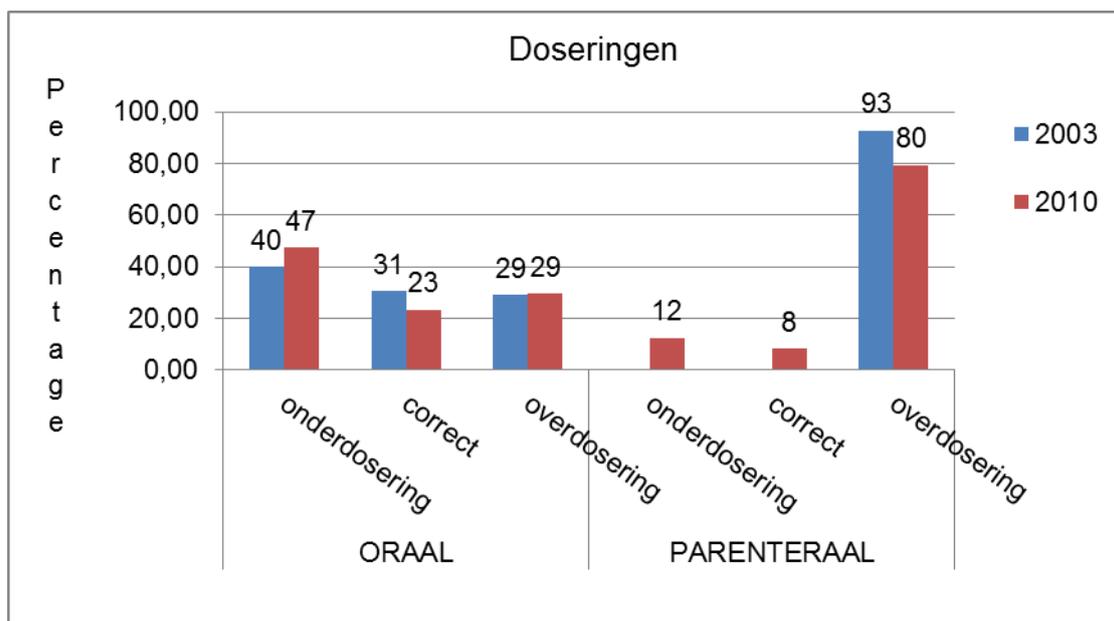


Figure 6 : Aperçu des posologies administrées par voie orale et parentérale dans des porcheries (Callens et al., 2012).

Les raisons principales de l'utilisation d'antibiotiques sont les troubles de la digestion et les infections à streptocoques chez les porcelets ainsi que les problèmes respiratoires à partir de la seconde moitié de la période d'engraissement. La figure 7 présente les différentes molécules utilisées chez le porc, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2011) et en fonction de leur importance pour la médecine humaine (I = critically important, II = highly important, III = important).

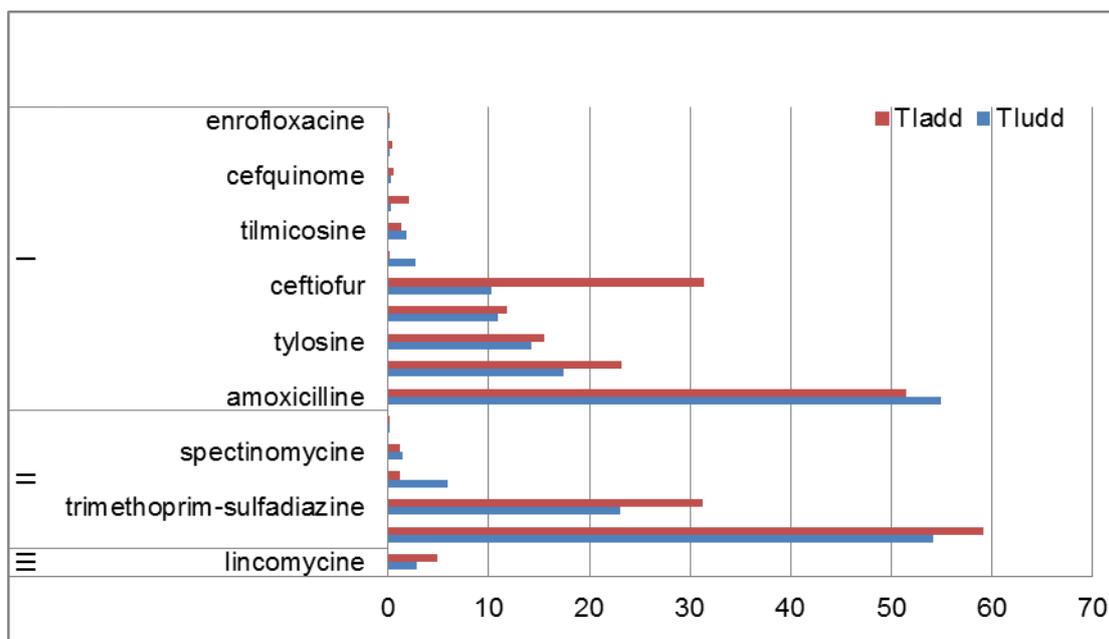


Figure 7 : Aperçu des antibiotiques utilisés dans les porcheries (Callens et al., 2012).

### 3.3.2. Volaille

Chez la volaille, les antibiotiques sont presque exclusivement administrés au moyen de traitements collectifs et presque toujours via l'eau de boisson. En effet, les traitements individuels sont difficiles à administrer dans la pratique. Les principales indications de l'usage d'antibiotiques chez les poulets de chair sont l'entérite nécrosante, la dysbactériose, les lésions aux pattes, la coccidiose et les troubles respiratoires.

Une étude récente de Persoons et al., (2012), réalisée dans 32 élevages de poulets de chair sélectionnés de manière aléatoire en Belgique, montre que l'incidence moyenne de traitement quotidien sur base des doses réellement administrées ( $BI_{UDD}$ ) est de 121 animaux pour 1.000 animaux présents. De nouveau, nous constatons de grandes variations entre les exploitations : certaines exploitations n'administrent aucun traitement antimicrobien tandis que d'autres utilisent une très grande quantité de substances antibactériennes.

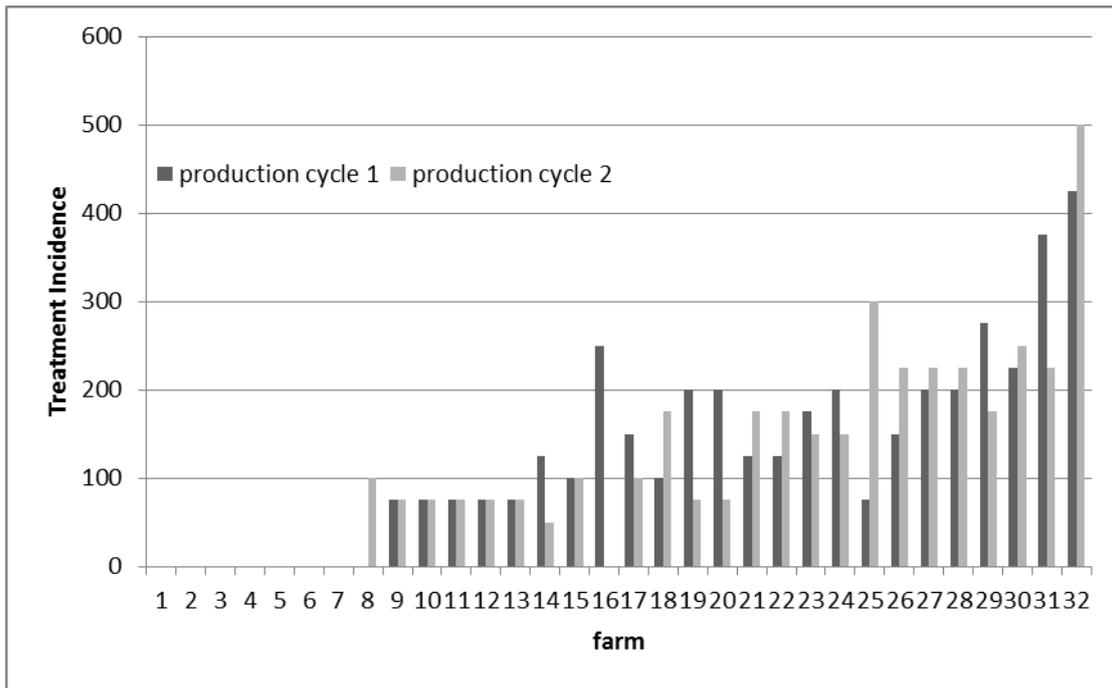


Figure 8 : Incidence de traitements dans 32 élevages de poulet de chair (Persoons et al., 2012).

Les médicaments les plus souvent utilisés sont présentés à la figure 9.

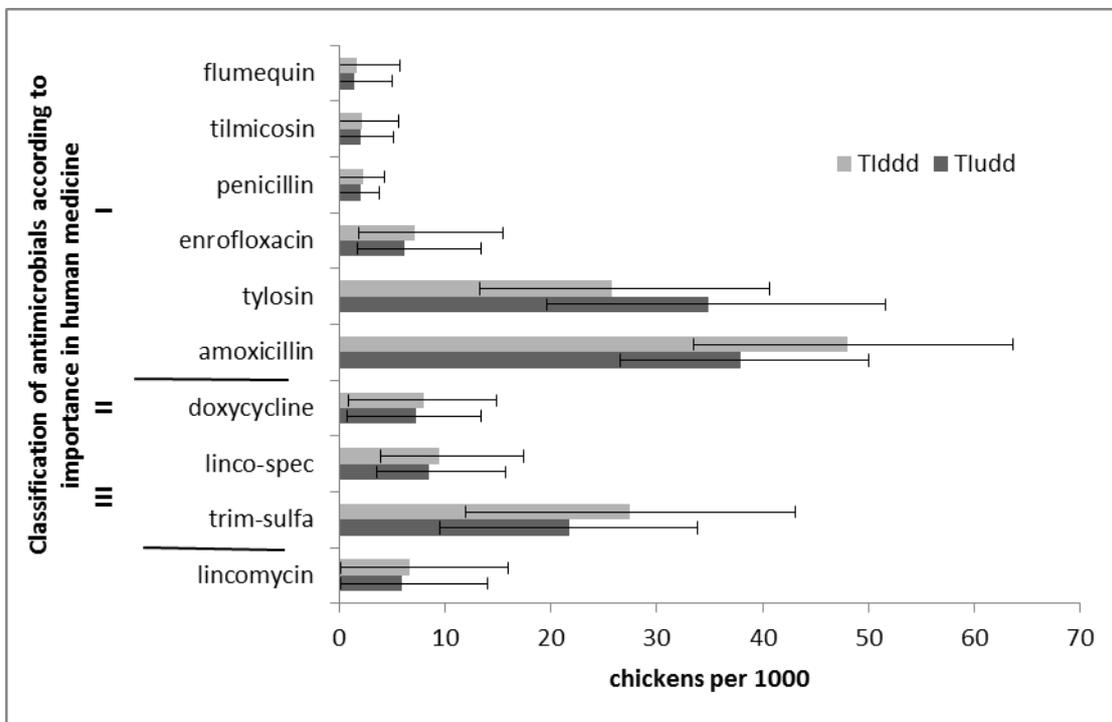


Figure 9 : Aperçu des antibiotiques utilisés chez les poulets de chair (Persoons et al., 2012).

Cette fois encore, nous constatons que de nombreuses substances antibactériennes sont utilisées (figure 9) et qui sont d'une importance critique pour la santé publique, selon la liste de l'Organisation Mondiale de la Santé.

### 3.3.3. Veaux

Une étude récente de Pardon et al., (2012), réalisée sur 15 élevages de veaux blancs, montre que l'incidence moyenne de traitements, sur base des traitements réellement administrés, est de 379 animaux traités quotidiennement au moyen d'une dose de substances antimicrobiennes sur 1.000 animaux présents. Ici aussi, une variation relativement importante est observée entre les exploitations, bien qu'elle soit inférieure à celle constatée dans les porcheries et les élevages de volaille (figure 10).

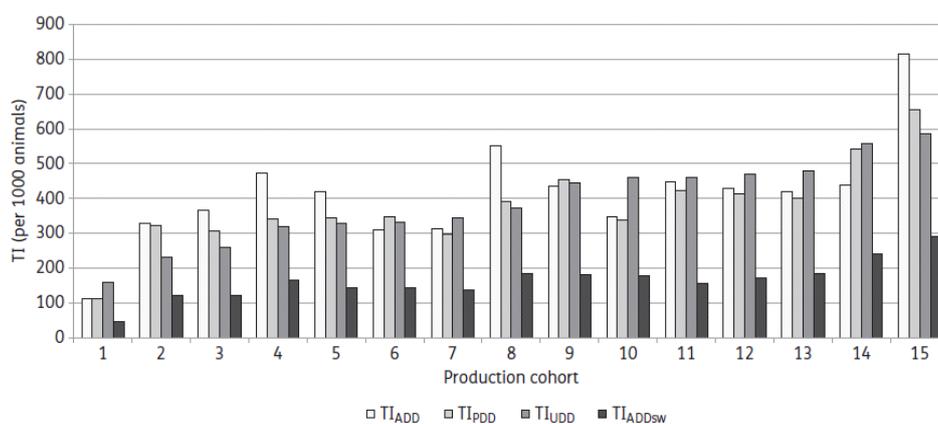


Figure 10 : Incidence de traitement dans des élevages de veaux à viande (Pardon et al., 2012).

Cette étude montre également que la grande majorité des traitements sont des traitements collectifs oraux (95,8%), parmi lesquels 12% sont prophylactiques et 88% sont métaphylactiques. Les principales indications des traitements collectifs sont les affections respiratoires. Le traitement préventif à l'engraissement, la diarrhée et la dysbactériose sont d'autres indications importantes. Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés sont l'oxytétracycline (23,7%), l'amoxicilline (18,5%), la tylosine (17,2%) et la colistine (15,2%).

Cette fois encore, une grande quantité de  $\beta$ -lactamines et de macrolides utilisés présentent une importance critique pour la santé publique (figure 11).

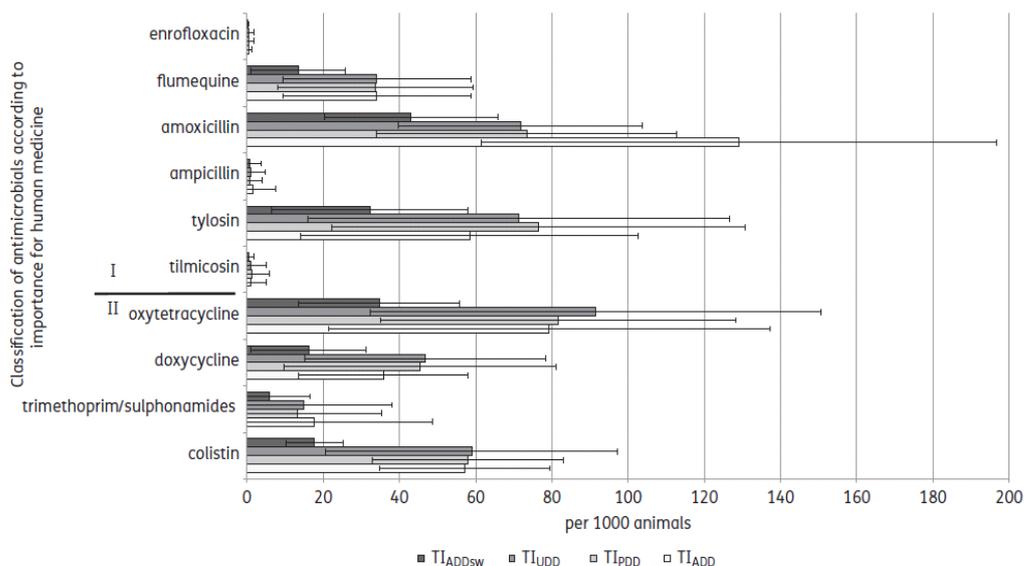


Figure 11 : Aperçu des antibiotiques utilisés dans des élevages de veaux à viande (Pardon et al., 2012).

Si nous comparons l'incidence de traitement chez les espèces précitées, nous voyons clairement que l'incidence de traitements au moyen de substances antibactériennes est la plus élevée chez les veaux viandeux, suivis par les porcs de boucherie et les poulets de chair (figure 12) (Pardon et al., 2012).

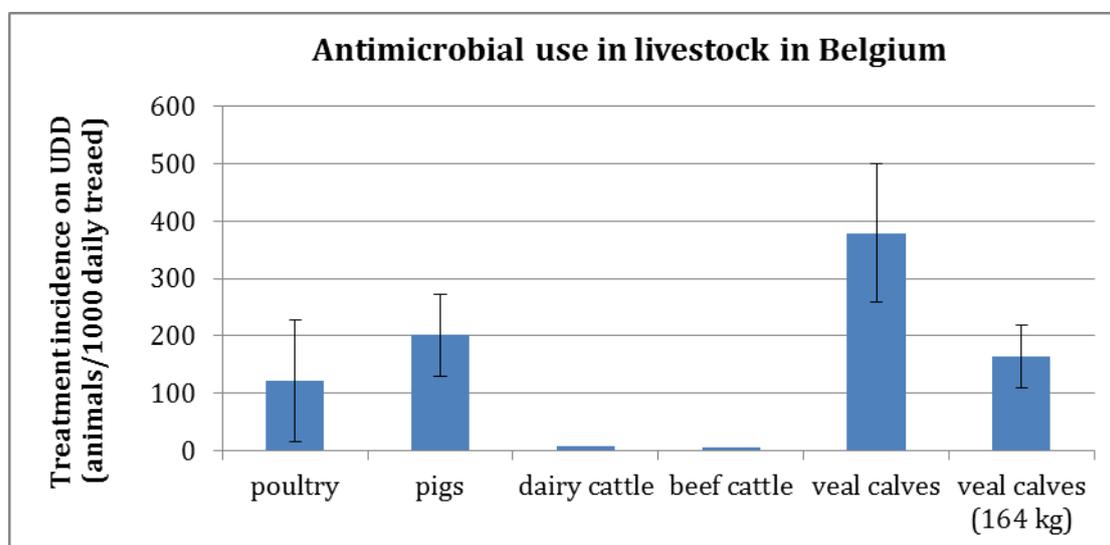


Figure 12 : Aperçu de l'usage d'antibiotiques chez les animaux de rente en Belgique (Pardon B., 2012)

### 3.3.4. Lapins

Peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'utilisation d'antibiotiques chez les lapins en Belgique. Les principales indications de l'usage d'antibiotiques chez les lapins sont les maladies digestives et respiratoires.

Un rapport de l'ANSES (2012) révèle que, en France, la consommation d'antibiotiques dans le secteur de l'élevage de lapins a augmenté entre 1994 et 2004, mais est retombée depuis lors à des niveaux similaires à ceux de 1999. La plupart des traitements sont administrés au moyen d'un aliment médicamenteux. En 2011, les lapins ont été principalement traités au moyen de tétracyclines et, dans une moindre mesure, d'aminoglycosides, de sulfamides, de triméthoprim, de tiamuline et de polypeptides (colistine et bacitracine). Alors qu'en 1999 la durée moyenne du traitement était de 19,7 jours, elle était de 11,2 jours en 2011. Cette baisse est principalement due à un passage du traitement collectif au moyen d'un aliment médicamenteux à l'administration des antibiotiques via l'eau de boisson.

Une résistance aux substances antibactériennes est également souvent observée chez les bactéries isolées des lapins. Chez 22 souches d'*Escherichia coli* entéropathogènes (ECEP) provenant de lapins atteints de diarrhée, Poeta et al. (2010) ont principalement découvert une résistance vis-à-vis l'ampicilline et la tétracycline, mais aussi vis-à-vis l'acide nalidixique, la streptomycine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la céfoxitine, la gentamicine et la ciprofloxacine. Dans des élevages intensifs de lapins en Espagne, 17,2% de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline ont été isolées et de hauts niveaux de résistance aux quinolones et à certaines pénicillines ont été observés (Ortega et al., 2009).

### 3.3.5. Poissons

Dans notre pays, l'aquaculture est pratiquée à petite échelle et est surtout orientée vers la production de poissons d'eau douce. Au niveau mondial, toutefois, l'aquaculture est une activité agro-industrielle à croissance exponentielle importante dont la production en 2011 s'élevait à 62,7 millions de tonnes (FAO, 2013).

Cette croissance généralisée et importante de l'industrie de l'aquaculture est accompagnée d'une augmentation de l'utilisation de substances antibactériennes (Cabello et al, 2013). La disponibilité de données précises sur l'utilisation des substances antibactériennes en aquaculture est entravée par plusieurs facteurs, notamment la forte extension de cette industrie, la grande diversité des systèmes d'élevage et plus de 200 espèces aquatiques concernées. Néanmoins, on a pu constater que l'utilisation de substances antibactériennes varie d'un pays à l'autre (Caballo et al, 2013). Les estimations vont de 0,8 à 2 grammes d'antibiotiques par tonne de poisson produite en Norvège et en Suède à 700 grammes au Vietnam (NVWA, 2009, Smith, 2008) et 1,4 kg au Chili (Caballo et al, 2013). Comme l'aquaculture négocie ses produits à l'échelle mondiale, les producteurs doivent respecter la législation internationale relative à la présence de résidus.

Par la prise de conscience croissante que les substances antimicrobiennes devraient être utilisées avec prudence, il y a une tendance notable vers des règles plus strictes sur leur utilisation en aquaculture. Dans certains pays (notamment en Europe, en Amérique du Nord et au Japon), une législation stricte est en vigueur sur l'administration de substances antimicrobiennes et seules quelques-unes sont admises (Defoirdt et al, 2011). Dans d'autres pays, cependant, il est nécessaire d'intervenir pour réglementer l'utilisation des substances antimicrobiennes dans l'aquaculture. En Belgique, aucune substance thérapeutique n'est enregistrée pour une utilisation dans l'aquaculture et la conchyliculture. Dans certaines circonstances, des substances antibactériennes (enregistrées à l'étranger) peuvent être utilisées par le biais du système de la cascade. L'oxytétracycline, le florfenicol, les sulfamides / triméthoprime et les quinolones sont principalement utilisés dans le monde entier pour le traitement de maladies bactériennes chez les poissons. Dans certains pays comme le Chili, l'amoxicilline, l'érythromycine et d'autres substances antibactériennes sont aussi utilisées (Caballo et al, 2013). L'utilisation fréquente de substances antibactériennes dans l'aquaculture dans le passé, a contribué à la propagation de la résistance des agents pathogènes vis-à-vis des tétracyclines, mais également vis-à-vis des pénicillines, des macrolides, des quinolones, des sulfamides, des nitrofuranes, de chloramphénicol et de florfenicol (Defoirdt et al 2011, Bushmann et al., 2012).

Différents systèmes d'aquaculture sont utilisés. Une distinction importante entre ces systèmes est le type d'approvisionnement en eau et donc la distinction entre un système ouvert et un système fermé, qui détermine significativement la densité de la production, la morbidité et donc l'utilisation de substances antibactériennes et leurs effets sur l'écosystème (Park et al, 2012).

Les substances antibactériennes sont habituellement administrées dans l'aquaculture via l'alimentation. Lorsque la substance antibactérienne n'est pas incorporée dans l'aliment avant le mélange, seule la surface de l'aliment est coatée avec la substance antibactérienne et le problème peut se poser du manque de répartition homogène du médicament sur l'aliment. Cela peut donner lieu à un sous-dosage. Pour le traitement par l'alimentation des poissons malades et donc anorexiques, il peut arriver que jusqu'à 30% des aliments médicamenteux administrés ne soient pas ingérés et arrivent dans les sédiments à proximité de sites d'aquaculture (Caballo et al, 2013) et à une certaine distance de ceux-ci par les courants d'eau. Les excréments des poissons traités qui contiennent des substances antibactériennes non absorbées et des métabolites excrétés se déposent aussi dans les sédiments (Buschmann et al, 2012). Les substances antibactériennes présentes dans ces sédiments et dans la colonne d'eau au dessus créent de cette manière une pression de sélection sur les bactéries pour développer une résistance aux substances antibactériennes. La transmission de la résistance à l'homme peut se faire par une ingestion directe d'agents pathogènes zoonotiques résistants telles que *Salmonella* et *Vibrio* par laquelle l'homme est en contact via l'alimentation ou les eaux infectées ou indirectement via le transfert de gènes de résistance entre les bactéries elles-mêmes (Park et al., 2012).

La lutte contre la propagation de la résistance vers l'environnement (Bushman et al, 2012) et vers l'homme est donc, comme pour les autres productions d'animaux terrestres, une préoccupation majeure pour le développement durable de l'aquaculture. Dans ce contexte, il est crucial de travailler autant que possible préventivement, par l'utilisation de bonnes pratiques de gestion et d'hygiène, par l'optimisation du bien-être, par la réduction du stress et par la mise au point de méthodes de traitement alternatives comme les vaccins, les pré- et les probiotiques. Ces mesures, en plus d'un usage raisonné des antibiotiques, contribueront à la poursuite du développement d'une aquaculture durable.

#### 4. Avis

##### Question 1 :

**Partant du fait que le traitement collectif (de porcs, veaux, volaille, lapins ou poissons) au moyen de substances antibactériennes a pour but une lutte efficace contre les maladies infectieuses, quelles sont ses conséquences sur la sélection de la résistance ? À cet égard, tous les modes d'administration des substances antibactériennes lors du traitement collectif doivent être pris en considération.**

Il y a une énorme quantité de preuves qu'une utilisation de substances antibactériennes exerce une pression de sélection puissante sur l'émergence de bactéries résistantes, tant au niveau de l'animal individuel qu'au niveau de la population animale. Les extraordinaires capacités d'adaptation des bactéries font en sorte que les bactéries résistantes peuvent se développer rapidement et se propager.

Chaque traitement avec des substances antibactériennes fournit une pression de sélection sur les gènes de résistance des bactéries pathogènes et / ou commensales. Ce phénomène est d'autant plus prononcé pour les traitements collectifs que pour les traitements individuels car la pression de sélection antibactérienne y est exercée sur tous les animaux simultanément, ce qui peut se traduire par une sélection de résistance plus globale. Cependant, il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de prouver également cette hypothèse sur le terrain.

En ce qui concerne les voies d'administration, il est difficile de sélectionner une voie qui exerce une pression de sélection la plus faible. Presque toutes les études disponibles à ce sujet décrivent une combinaison de diverses voies d'administration et de modes de traitements individuels (parentéraux) ou collectifs (oraux). Ces études donnent par conséquent trop peu de certitudes pour tirer des conclusions fiables et générales sur la voie d'administration préférentielle. On peut bien conclure que les deux types d'administration (traitement oral versus traitement parentéral) exercent une pression de sélection qui est proportionnelle au nombre d'animaux exposés et qui peut persister longtemps chez l'animal et dans l'environnement.

Sur base de ce qui précède, on peut conclure qu'aucun traitement antibactérien collectif ne peut être administré sans qu'il n'y ait une pression de sélection de résistance. Par conséquent, la meilleure façon de contrer la sélection de la résistance aux substances antibactériennes est de réduire le degré d'exposition aux substances antibactériennes. Vu que dans les traitements collectifs (prophylactique ou non) plusieurs animaux sont exposés en même temps à une pression de sélection de résistance, ces traitements devraient, en particulier, être évités le plus que possible.

## Question 2 :

### **De quels facteurs de risque de sélection de la résistance faut-il tenir compte lors du traitement collectif au moyen de substances antibactériennes ?**

Aucun des traitements antibactériens collectifs ne peuvent être appliqués sans qu'une pression de sélection de résistance ne se produise. Plus il y a d'animaux exposés à une pression de sélection de résistance, plus on observe de résistance. La meilleure façon de contrer la sélection de résistance est de veiller à limiter le nombre d'animaux exposés à la substance antibactérienne (c.à.d. traiter seulement les animaux qui en ont vraiment besoin), et ceci uniquement pendant la période durant laquelle le traitement est vraiment nécessaire. Cela signifie qu'il est très intéressant de pouvoir traiter les animaux d'une manière flexible (en termes de taille du groupe et de durée du traitement). Cela signifie également qu'il est fortement déconseillé d'appliquer des traitements (profylactiques) collectifs de façon systématique pendant lesquels des groupes conséquents d'animaux sont exposés à des pressions de sélection de substances antibactériennes pendant un temps relativement long.

Les facteurs de risque de sélection de résistance identifiés sont donc principalement liés au choix de la substance antibactérienne, aux caractéristiques pharmacologiques des différentes formes d'administration et à la faible main-d'œuvre nécessaire et la faible flexibilité de certaines voies d'administration.

En ce qui concerne le choix de la substance antibactérienne à utiliser, il est fait référence aux guides préparés entre autres par l'AMCRA en ce qui concerne le choix des substances antibactériennes à utiliser pour traiter des maladies infectieuses spécifiques chez des espèces spécifiques en vue de limiter au mieux la sélection de résistance.

Si l'on considère les diverses formes de traitements collectifs, un classement d'ordre de préférence concernant l'effet attendu sur la sélection de résistance peut être réalisé allant du traitement collectif le plus flexible et avec le moins d'impact sur la microflore de l'animal jusqu'au traitement le moins flexible et avec le plus d'impact sur la microflore et sur l'environnement.

Le traitement collectif le plus ciblé, à savoir le tarissement intra-mammaire chez le bétail laitier, est un traitement local par lequel les antibiotiques administrés ne visent pas un effet systémique et n'exercent, à peine, de pression de sélection sur la flore commensale. Par ce traitement, chaque animal est traité individuellement avec une dose prédéterminée dont on est certain qu'elle est administrée entièrement. Nonobstant la nature locale du traitement, celui-ci exercera toutefois une pression de sélection de résistance sur les bactéries présentes dans la mamelle. Par conséquent, il est recommandé d'appliquer cette forme de thérapie collective seulement si cela est absolument nécessaire et d'examiner si des alternatives telles que le tarissement sélectif sans antibiotiques n'est pas préférable.

Un second type de traitement collectif est le traitement par voie parentérale. Avec cette voie d'administration, il est possible de déterminer de façon flexible quels animaux doivent être traités et pendant combien de temps, en fonction de la guérison clinique des animaux (sauf si des produits à action prolongée sont administrés). Un traitement parentéral vise une action systémique et exerce une pression de sélection sur les bactéries commensales. En comparaison avec le traitement oral, la biodisponibilité des substances antibactériennes utilisées par voie parentérale est généralement plus élevée, ce qui signifie qu'une moindre quantité de celles-ci est nécessaire pour obtenir le même effet, et qu'il y a seulement un impact indirect sur la flore intestinale. Un avantage supplémentaire du traitement parentéral (en comparaison avec le traitement oral) est que tous les animaux reçoivent la dose correcte, y compris les animaux anorexiques et que, du fait du besoin élevé en main d'œuvre, il n'y a pas d'utilisation inutile d'antibiotiques. L'inconvénient est la possibilité de transmission iatrogène de l'infection et l'effet sur le bien-être des animaux. Il est donc important que chaque injection soit faite d'une manière respectueuse pour l'animal et de façon hygiénique.

En troisième place du classement se situent les traitements collectifs par voie orale. Ceux-ci peuvent être divisés en traitements administrés via l'eau de boisson / le lait et en traitements administrés via les aliments pour animaux, mélangés ou non dans l'entreprise fabriquant les aliments composés (aliments médicamenteux).

Tous les traitements par voie orale ont l'inconvénient qu'ils ont un effet important sur la flore intestinale, et par conséquent peuvent provoquer une sélection considérable de résistance des bactéries commensales dans le système digestif. En outre, l'absorption et la biodisponibilité sont souvent relativement faibles et plus variables, ce qui conduit, d'une part, à un dosage plus grand pour obtenir un effet suffisant, et, d'autre part, à une partie substantielle des substances antibactériennes administrées qui ne sont pas absorbées et qui se retrouvent dans l'environnement via l'excrétion dans les matières fécales.

Les substances antibactériennes administrées par voie orale via l'eau de boisson ou via le lait artificiel sont généralement adsorbées plus rapidement et sont plus biodisponibles que quand elles sont administrées via les aliments. Elles peuvent être utilisées de façon relativement flexible dans le sens où l'on peut traiter plus facilement des groupes d'animaux via l'interruption du circuit d'eau, l'incorporation d'un système de dosage, et que l'on peut décider à tout moment de commencer (au moment de l'observation des premiers symptômes cliniques) et d'arrêter (au moment de la guérison) le traitement. Elles ont également l'avantage par rapport au traitement via les aliments que les animaux malades boivent plus longtemps qu'ils ne mangent. Le traitement par l'eau de boisson ou par le lait artificiel demande de la main d'œuvre et une attention particulière de l'éleveur, ce qui a comme effet une limitation de la tentation d'une utilisation inutile des médicaments. Cependant, il est d'une importance primordiale lorsque l'on applique ce traitement oral via l'eau de boisson, de bien vérifier la quantité d'eau consommée par les animaux afin de déterminer la dose exacte. Le système de dosage doit aussi être correctement ajusté

et la qualité de l'eau et celle du réseau d'eau doivent être surveillées (nettoyage régulier) afin d'éviter la précipitation et le colmatage dans le réseau.

Le traitement oral via les aliments médicamenteux préparés au niveau de l'entreprise (par dosage mobile sur les lignes de production d'aliments pour animaux) a une flexibilité similaire à celle du traitement via l'eau de boisson. Ici aussi, il est important de vérifier la qualité et la propreté des conduits d'aliments afin d'éviter la sédimentation différentielle et la précipitation des molécules des substances antibactériennes. La précision du dosage via les systèmes mobiles doit également être contrôlée et les doses administrées doivent être en rapport avec la quantité d'aliments ingérée par les animaux traités.

Du point de vue de la limitation de la sélection de résistance, le type de traitement collectif le moins flexible et le moins efficace est celui qui se fait via les aliments médicamenteux qui sont préalablement mélangés dans l'entreprise fabriquant les aliments composés. Ce mode de traitement collectif a, en plus des restrictions déjà citées ci-dessus concernant la biodisponibilité et l'impact sur la flore intestinale, également comme limitation d'être très rigide. Ces traitements ne peuvent pas démarrer avant que le silo soit vide, et par conséquent ne peuvent pas commencer au moment de l'apparition des signes cliniques. De plus, le traitement ne peut pas être arrêté en même temps que la guérison car il doit être prolongé jusqu'à l'épuisement du silo contenant les aliments médicamenteux. De plus, tous les lots d'animaux qui sont connectés à la même ligne d'aliments seront traités simultanément, et il est pratiquement impossible de traiter sélectivement des sous-groupes d'animaux.

Vu les nombreuses étapes entre la fabrication et l'administration des aliments médicamenteux (transport, déchargement dans le silo, stockage, transport à la ferme, ...), le risque est grand que la substance antibactérienne se sépare des aliments, ce qui compromet la précision de la dose administrée qui, en principe, était correcte au moment de la production de l'aliment. La poussière produite à partir de l'aliment médicamenteux pose également un risque pour l'animal et l'homme.

Cette modalité de traitement collectif est, par son manque de flexibilité, principalement appliquée dans des traitements prophylactiques et stratégiques collectifs de routine, et n'est pas basée sur un diagnostic étiologique préalable. Cette pratique est en contradiction avec «l'utilisation raisonnée» des substances antibactériennes qui est une pierre angulaire dans la limitation de la sélection de résistance. Les traitements collectifs prophylactiques sont éminemment des traitements collectifs qui devraient être évités et remplacés par une hygiène préventive et / ou des mesures de gestion. L'absence totale de main d'oeuvre pour l'éleveur entraîne une entrée très accessible dans cette pratique conduisant à une utilisation inutile et à une surconsommation des substances antibactériennes.

## **5. Conclusions**

Concernant la limitation de la sélection de résistance vis-à-vis des substances antibactériennes, il convient avant tout d'éviter, autant que possible, d'administrer

des traitements collectifs de substances antibactériennes. En particulier, les traitements collectifs prophylactiques ou préventifs, ainsi que les traitements de longue durée, devraient être évités.

En ce qui concerne les conséquences des différentes formes de traitement sur la sélection de résistance, peu d'informations scientifiques spécifiques sont disponibles afin de permettre de tirer des conclusions claires au sujet du mode d'administration à privilégier. Lors de l'administration d'un traitement collectif, les informations disponibles indiquent qu'il est préférable d'utiliser la voie locale ou parentérale par rapport à la voie orale.

La prévention la plus efficace contre la sélection de résistance consiste à réduire l'exposition aux substances antibactériennes. Par conséquent, il est important de choisir des modes de traitement qui peuvent être administrés de manière ciblée et flexible, de manière à ce que seulement le groupe d'animaux qui en a effectivement besoin soit traité, et le moins possible que des animaux sains ne soient traités.

Sur base de ce raisonnement, un classement des types de traitements collectifs est réalisé, dans lequel le traitement collectif administré localement possède le moins d'effets indésirables, suivi par le traitement collectif administré par voie parentérale. Les traitements collectifs administrés par voie orale sont à éviter, mais s'ils doivent être appliqués, la préférence est donnée aux traitements oraux via l'eau de boisson ou le lait artificiel ou le traitement oral via les aliments médicamenteux mélangés à la ferme.

Étant donné les nombreux inconvénients du traitement collectif oral administré via l'alimentation, sa grande rigidité et l'accessibilité de l'utilisation des aliments médicamenteux produits dans l'entreprise d'aliments composés, le Comité scientifique estime que cette forme de traitement collectif ne devrait plus être appliquée.

## **6. Recommandations**

De manière générale, le Comité scientifique recommande d'éviter le plus que possible les traitements antibactériens collectifs et d'investir dans la prévention des maladies animales.

Si les traitements collectifs sont quand même appliqués, l'ordre de préférence est la suivante:

- Traitement local (si possible)
- Traitement parentéral
- Traitement oral par l'eau de boisson ou le lait artificiel
- Traitement oral par aliment pour animaux mélangé dans l'exploitation même.

Étant donné les nombreux inconvénients du traitement collectif oral administré via l'alimentation, sa grande rigidité et la grande facilité d'utilisation des aliments médicamenteux (produits dans l'entreprise d'aliments composés), le Comité scientifique estime que cette forme de traitement collectif devrait être découragée.

Par ailleurs, le Comité scientifique recommande d'effectuer davantage de recherches scientifiques portant sur :

- la relation entre les différentes voies d'administration et la sélection de résistance sans avoir d'interférences liées aux thérapies individuelles et collectives ;
- les alternatives à l'utilisation d'antibiotiques afin de prévenir et combattre les maladies infectieuses chez les animaux de rente ;
- le risque lié à l'utilisation de biocides dans les élevages de bétail en ce qui concerne la sélection de la résistance vis-à-vis des substances antibactériennes.

Pour le Comité scientifique,  
Le Président,

Prof. Em. Dr. Pharm. C. Van Peteghem  
Bruxelles, le 25/09/2013 (Sé.)

## Références

- Acar J.F., Moulin G. Antimicrobial resistance: a complex issue. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2012, 31,1, 21-31.
- AMCRA 2012. Het gebruik van zinkoxide (ZnO) bij gespeende biggen in België ter preventie van spediarrée.  
<http://www.amcra.be/sites/default/files/bestanden/advies%20ZnO%20gespeende%20biggen%20-%20finaal%20-%20NL.pdf>
- Andersson D.I., Hughes D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. Fems. Microbiol. Rev., 2011, 35, 5, 901-911.
- ANSES 2012 – Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011. Pages 27-29.
- ANSES 2013 – Avis relatif à l'utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques.
- Baquero F. and Negri M. 1997, Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. J. Chemother, 9, 3, 29-37.
- Beaber, J.W, Hochhut, B., Waldor, MK. 2004. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes, Nature, 427, p 72-74.
- Berge A., Epperson W., Pritchard R., 2005. Assessing the effect of a single dose florfenicol treatment in feedlot cattle on the antimicrobial resistance patterns in faecal *Escherichia coli*. Vet. Res.36:723–734.
- Berge A., Moore D., Sisco W. 2006. Field trial evaluating the influence of prophylactic and therapeutic antimicrobial administration on antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* in dairy calves. Appl. Environ. Microbiol., 72, 3872–3878.
- Brennan J., Bagg, R., Barnum, D., Wilson J., Dick P. 2001. Efficacy of narasin in the prevention of necrotic enteritis in broiler chickens. Avian Dis, 45, 1, 210-214.
- Bos, C.E., Verwerking van diergeneesmiddelen in drinkwater en voeding. 1994, A.U.V.
- Boyen F., Pasmans F., Butaye P., Haesebrouck F. 2012. Antimicrobial resistance: a multifaceted phenomenon. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 81, 266-273.
- Bushmann H., Tomova A., Lopez A., Maldonado M., Henriquez L., Ivanova L., Moy F., Godfrey H., Cabello F. Salmon aquaculture and antimicrobial resistance in the marine environment. Plos One, 2012, 7, e42724.
- Butaye, P; Devriese, LA; Goossens, H; Leven, M., Haesebrouck, F. 1999. Enterococci with acquired vancomycin resistance in pigs and chickens of different age groups. Antimicrobial agents and chemotherapy, Vol. 43, P 365-366.
- Cabello F., Godfrey H., Tomova A., Ivanova L., Dölz H., Millanao A., Bushmann A. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. Environmental Microbiology 2013, doi:10.1111/1462-2920.12134
- Callens B., Persoons D., Maes D., Laanen M., Postma M., Boyen F., Haesebrouck F., Butaye P., Catry B., Dewulf J. 2012. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. Prev. Vet. Med., 106, 53-62.

Callens B., Haesebrouck F., Maes D., Butaye P., Dewulf J., Boyen F. Clinical resistance and decreased susceptibility in *Streptococcus suis* isolates from clinically healthy fattening pigs. *Microb. Drug Resist.* 2013, 19 (2), 146-151.

Cantón R., Morosini M. 2011. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.*, 35 (5), 977-991.

Casteleyn, C., Dewulf, J., Catry, B., de Kruif, A., Maes, D., 2006, Antibioticumresistentie in *Escherichia Coli* bij landbouwhuisdieren, Hazen, septisch materiaal en oppervlaktewater in Vlaanderen. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 75, 23-30.

Catry, B., Dewulf, J., Goffin, T., Decostere, A., Haesebrouck, F., de Kruif, A., 2007 Antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* through the digestive tract of veal calves. *Microbial drug resistance epidemiology and disease*, 13, p147-150.

Chantziaras, I, Boyen, F., Callens, B., Dewulf, J., 2013. Linking antimicrobial use and antimicrobial resistance in veterinary medicine at national level: is there a measurable correlation? Report on 7 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, provisionally accepted.

Checkley L., Campbell J., Chirino-Trejo M., Janzen E., Waldner C. 2010. Associations between antimicrobial use and the prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from feedlot cattle in western Canada. *Can. Vet. J.*, 51, 853-861.

CloECKAERT A. and ChASLUS-DANCLA E. Mechanisms of quinolone resistance in *Salmonella*. *Vet Res.* 2001, 32, 291-300.

Council of the European Union. Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – a “One Health” perspective. 3177th EMPLOYMENT, SOCIAL POLICY, HEALTH and CONSUMER AFFAIRS Council meeting, Luxembourg, 22 June 2012

Courvalin P. 2008. Can pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters provide dosing regimens that are less vulnerable to resistance? *Clin. Microbiol. Infect.*, 14, 11, 989-994.

Da Costa P., Bernardo F. 2008 Effects of antimicrobial treatment on selection of resistant *Escherichia coli* in broiler fecal flora. *Micro Drug Resist.* 14(4):299-306.

Davin-Regli A., Pagès J.-M. Cross-resistance between biocides and antimicrobials : an emerging question. *Rev.sci.tech. Off. Int. Epiz.*, 2012, 31 (1), 89-104.

D'Costa V., King C., Kalan L., Morar M., Sung W., Schwarz C., Froese D., Zazula G., Calmels F., Debruyne R., Golding G., Poinar H., Wright G. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011, 477(7365):457-61. doi: 10.1038/nature10388.

Defoirdt T., Sorgeloos P., Bossier P. Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture. *Current Opinion in Microbiology* 2011, 14:251–258

De Lathouwers C., Okerman L., De Zutter L. Detectie van antibiotica in gemedicineerd drinkwater: validatie en praktische toepassing van een aangepaste microbiologische inhibitietest. *VI. Diergeneeskundig T.*, 2009, 78, 249-255.

DeRyke C.A., Lee S.Y., Kuti J.L., Nicolau D.P. 2006. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs*, 66, 1, 1-14.

Dewulf, J., Catry, B., Timmerman, T., Opsomer, G., de Kruif, A., Maes, D. 2007. Tetracycline-resistance in lactose-positive enteric coliforms originating from Belgian fattening pigs: degree of resistance, multiple resistance and risk factors. *Preventive Veterinary Medicine*, 78. 339-351.

- Dunlop R.H., McEwen S.A., Meek A.H., Clarke R.C., Black W.D., Friendship R.M. 1998. Associations among antimicrobial drug treatments and antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* of swine on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada. *Prev Vet Med.*, 34 (4), 283-305.
- Feld, L., Schjorring, S., Hammer, K., Licht, TR., Danielsen, M., Krogfelt, K., Wilcks, A., 2008 Selective pressure affects transfer and establishment of a *Lactobacillus plantarum* resistance plasmid in the gastrointestinal environment. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61, 845-852.
- FAO Fisheries and Aquaculture Department, 2013. Global Aquaculture Production Statistics for the year 2011 [online].  
<ftp://ftp.fao.org/FI/news/GlobalAquacultureProductionStatistics2011.pdf>
- Folia Veterinaria, 2002, 3. L'émergence des résistances aux antibiotiques influence-t-elle le choix thérapeutique : le cas des pathologies respiratoires du porc?
- Folia Veterinaria, 2012, 2, 1-5. Frapper tôt, fort et longtemps: un vieux dogme de l'antibiothérapie revisité par les avancées scientifiques les plus récentes. <http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/12FVF2a.php>
- Folia Veterinaria, 2013, 1. Recommandations d'usage des pleuromutilines en médecine vétérinaire.
- Gradel K., Randall L., Sayens A., Davies R. Possible associations between *Salmonella* persistence in poultry houses and resistance to commonly used disinfectants and a putative role of mar. *Vet. Microbiol.*, 2005, 107, (1-2): 127-138.
- Gronvold A., Mao Y., L'Abée-Lund T., Sorum H., Sivertsen T., Yannarell A., Mackie R. Fecal microbiota of calves in the clinical setting : effect of penicillin treatment. *Vet. Microbiol.*, 2011, 153 (3-4) : 354-360.
- Guggenbichler J., Kofler J., Allerberger F. The influence of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora. *Infection*, 1985, 13, Suppl. 1:S 137-139.
- Gulberg E., Cao S., Bert O.G., Ilbäck C., Sandegrem L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *Plos. Pathog*, 2011, 7 (7), e 1002158.
- Hamscher G., Pawelzick H., Sczesny S., Nau H., Hartung J. Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers? *Environ Health Perspect.* 2003, 111 (13): 1590–1594.
- Inglis GD, McAllister TA, Busz HW, Yanke L.J., Morck D., Olson M., Read R. Effects of subtherapeutic administration of antimicrobial agents to beef cattle on the prevalence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis*. *Appl Environ Microbiol* 2005, 71, 3872–3881.
- Karatzas KA, Webber MA, Jorgensen F, Woodward MJ, Piddock LJ, Humphrey TJ. Prolonged treatment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with commercial disinfectants selects for multiple antibiotic resistance, increased efflux and reduced invasiveness. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:947-55.
- Karatzas KA, Randall LP, Webber M, Piddock LJ, Humphrey TJ, Woodward MJ, et al. Phenotypic and proteomic characterization of multiply antibiotic-resistant variants of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium selected following exposure to disinfectants. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74:1508-16.

Khachatryan A., Besser T., Hancock D., Call D. Use of nonmedicated dietary supplement correlates with increased prevalence of streptomycin-sulfa-tetracyclin-resistant *Escherichia coli* on a dairy farm. *Applied Environmental Microbiology* 2006, 72, 7, 4583-4588.

Koningstein M., Simonsen J., Helms M., Molbak K. The interaction between prior antimicrobial drug exposure and resistance in human *Salmonella* infections. *J. Antimicrob Chemother.* 2010, 65 (8): 1819-1825.

Lanckriet A., Timbermont L., De Gussem M., Marien M., Vancraeynest D., Haesebrouck F., Ducatelle R., Van Immerseel F. 2010. The effect of commonly used anticoccidials and antibiotics in a subclinical necrotic enteritis model. *Avian Pathol*, 39, 1, 63-68.

McMurry L., Oethinger M., Levy S. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 1998, 394, 531-532.

Miao V. in Keen P. and Montforts M. *Antimicrobial resistance in the environment*. 2012. Ed. Wiley Blackwell

Murphy M.W., Sanderson W.T., Vargo J.D. 2007. Airborne antibiotic concentrations in a swine feeding operation. *J Agric Saf Health.*,13 (4), 357-366.

Muylaert A. and Mainil J. Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét.*, 2013, 156, 109-123.

Nickel J., White B., Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Vet. Clin. N. Am. (Food Anim Pract)*, 2010, 26, 2, 285-301.

OIE 2007 – List of antimicrobials of veterinary importance

Olofsson S. and Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 45, Suppl 2, S129-136.

Ortega C., Simn M., Alonso J., Mateo A. Characterisation and public health risks of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in intensive rabbit breeding. *Rev. Sci. Tech.* 2009, 28, 1119-1128.

Page S.W., Gautier. 2012. Use of antimicrobial agents in livestock. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 31, 1, 145-188.

Pardon B., Catry B., Dewulf J., Persoons D., Hostens M., De Bleecker K., Deprez P. 2012. Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J. Antimicrob Chemother.*, 67, 1027-1038.

Park YH, Hwang SY, Hong MK, Kwon KH. Use of antimicrobial agents in aquaculture. *Rev Sci Tech. Off. Int. Epiz.*, 2012, 31(1):189-97.

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*, Vol 16, p 67-74.

Persoons D., Dewulf J., Smet A., Herman L., Heyndrickx M., Martel A., Catry B., Butaye P., Haesebrouck F. 2012. Antimicrobial use in Belgian broiler production. *Prev. Vet. Med.*, 105, 320-325.

Peyrat MB, Soumet C, Maris P, Sanders P. Phenotypes and genotypes of campylobacter strains isolated after cleaning and disinfection in poultry slaughterhouses. *Vet Microbiol* 2008; 128:313-26.

Poeta P., Radhouani H., Gonçalves A., Figuerido N., Carvalho C., Rodrigues J. Igrejas G. Genetic characterization of antibiotic resistance in enteropathogenic *Escherichia coli* carrying

extended-spectrum beta-lactamases recovered from diarrhoeic rabbits. *Zoonoses and Public Health* 2010, 57, 3, 162-170.

Rérat M., Albin S., Jaquier V, Hüsey D. 2012. Bovine respiratory disease: efficacy of different prophylactic treatments in veal calves and antimicrobial resistance of isolated Pasteurellaceae. *Prev. vet. Med.* 103,4, 265-273.

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2009. – Opinion on the antibiotic resistance effect of biocides. Adopted by the SCENIHR on 19 January 2009. Directorate-General for Health and Consumers, European Commission, Brussels.

Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) 2010. – Opinion on: triclosan antimicrobial resistance. Adopted by the SCCs on 22 June 2010. Directorate-General for Health and Consumers, European Commission, Brussels.

Stamey T., Bragonje J. Resistance to nalidixic acid. A misconception due to underdosage. *JAMA* 1976, 236 (16): 1857-1860.

Taylor J., Fulton R., Lehenbauer T., Step D., Confer A. 2010. The epidemiology of bovine respiratory disease. What is the evidence for preventive measures? *Can. Vet. J.*, 51, 12, 1351-1359.

Timmerman, T., Dewulf, J., Catry, B., Feyen, B., Opsomer, G., de Kruif, A., Maes, D. 2006. Quantification and evaluation of antimicrobial-drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Preventive Veterinary Medicine*, 74, 251-263.

Smith P. Antimicrobial resistance in aquaculture. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, 2008, 27, 243-264.

van der Horst M., Schuurmans J., Smid M., Koenders B., ter Kuile B. De novo acquisition of resistance to three antibiotics by *Escherichia coli*. *Microbial. Drug Resistance*, 2011, Vol 17, 2, 141-150.

van Krimpen, M.M., *Vergelijking medicijndoseersystemen voor koppels varkens*. 2005, Animal Sciences Group, Wageningen UR.

WHO, 2011. Critical important antimicrobials for human medicine.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf)

Wiuff C. Lykkesfeldt J., Aarestrup F., Svendsen O. Distribution of enrofloxacin in intestinal tissue and contents of healthy pigs after oral and intramuscular administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2002, 25 (5), 335-342.

Wiuff C., Lykkesfeldt L., Svendsen O., Aarestrup F. The effects of oral and intramuscular administration and dose escalation of enrofloxacin on the selection of quinolone resistance among *Salmonella* and coliforms in pigs. *Res. Vet. Science* 2003, 75, 185-193

Wooldridge M. Evidence for the circulation of antimicrobial resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.* 2012, 31 (1), 231-247.

Wright, G.D. 2010. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 8, 123.

## Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem

## Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été constaté.

## Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail était composé de :

Membres du Comité scientifique

J. Dewulf (rapporteur), H. Imberechts, P. Gustin

Experts externes

D. Maes (UGent), B. Pardon (UGent), A. Martel (UGent), F. Boyen (UGent), P. Bossier (UGent), P. De Backer (UGent), J. Mainil (ULg), L. Laurier (FAGG), P. Butaye (CODA), A. Decostere (UGent)

## Cadre juridique de l'avis

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 9 juin 2011.

## Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données arrivent à sa disposition après la publication de cette version.