



## Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments (INFOSAN)

7 Mars 2008

Note d'information INFOSAN No. 2/2008 – *Résistance aux antimicrobiens*

### Resistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation

#### NOTES RECAPITULATIVES

- Les antimicrobiens sont des médicaments importants en médecine clinique humaine et vétérinaire et pour le bien-être des animaux. Dans une large mesure, on utilise les mêmes classes d'antimicrobiens chez l'homme et chez l'animal.
- Dans certains cas, on ajoute des antimicrobiens aux aliments et à l'eau pour favoriser la croissance et augmenter l'efficacité de l'alimentation. On considère que cette exposition à faible dose et à long terme aux antimicrobiens a une plus grande probabilité d'entraîner le développement d'une pharmacorésistance que le traitement ou la prévention par ces médicaments des infections chez les animaux d'élevage.
- Un atelier FAO/OIE/OMS, tenu à Genève en 2003, a conclu qu'il existait des preuves claires des conséquences néfastes pour la santé humaine de la présence d'organismes résistants découlant de l'utilisation d'antimicrobiens en dehors de la médecine humaine.
- Au cours de la dernière décennie, des gouvernements, et notamment la Commission européenne (CE), ont mis fin à l'utilisation de certains antimicrobiens dans le but de favoriser la croissance en raison des risques pour la santé publique. Ces démarches sont en accord avec les recommandations formulées par l'OMS et celles de la Commission du Codex Alimentarius.
- Les éléments disponibles laissent à penser que le risque lié à la toxicité et aux perturbations de la flore provoquées par les résidus d'antimicrobiens est très faible, alors que celui associé au développement chez les bactéries d'une résistance aux antimicrobiens peut être significatif.
- Les infections par des bactéries pathogènes pharmacorésistantes rendent le traitement plus difficile et plus onéreux ; la résistance aux antimicrobiens constitue donc un problème de santé publique et animale et une charge pour l'économie.
- Peu de nouveaux antimicrobiens ont été développés en remplacement de ceux rendus inefficaces par la pharmacorésistance. Des mesures de gestion sont donc nécessaires pour préserver l'efficacité de tous les antimicrobiens, et notamment des antimicrobiens d'importance critique.

#### Introduction

Les agents antimicrobiens sont des médicaments essentiels pour la santé humaine et animale. En l'absence de traitement rapide et efficace, les infections bactériennes graves peuvent s'accompagner d'une morbidité et d'une mortalité importantes. L'apparition d'une résistance aux antimicrobiens est associée à l'utilisation de ces médicaments chez l'homme, l'animal (notamment en aquaculture) et en horticulture. La présente note INFOSAN s'intéresse principalement à l'impact en matière de santé publique de l'usage des antimicrobiens chez les animaux d'élevage.

Dans le secteur de l'élevage, les antimicrobiens sont employés pour traiter une infection chez un animal isolé ou dans un troupeau. On fait appel à des traitements prophylactiques et métagrophylactiques pour prévenir la propagation des infections des animaux malades aux animaux sains dans la même unité de production. En outre, les antimicrobiens sont parfois utilisés pour promouvoir la croissance (à des doses plus faibles que pour traiter une maladie). Les promoteurs de croissance antimicrobiens sont des antimicrobiens ajoutés à la nourriture des animaux d'élevage pour améliorer le taux de croissance et les performances de production. Il est probable que ces promoteurs agissent en réduisant la flore intestinale normale (en compétition avec la flore hôte pour les nutriments) et les bactéries intestinales nocives (ce qui peut diminuer les performances en provoquant des maladies à un stade subclinique). On considère que cette exposition à faible dose et à long terme a une plus grande probabilité de provoquer le développement d'une résistance aux antimicrobiens que le traitement ou la prévention d'infections par ces médicaments chez les animaux d'élevage.

On dispose de preuves de plus en plus abondantes d'une relation entre l'utilisation à grande échelle d'antimicrobiens dans le secteur de l'élevage et l'apparition de souches résistantes chez l'homme. Les autres usages non humains des antimicrobiens (chez les animaux de compagnie, en aquaculture et en horticulture) peuvent aussi jouer un rôle dans ce transfert de pharmacorésistance, même si les données disponibles à ce sujet sont moins nombreuses. Lorsque des bactéries pathogènes résistantes sont à l'origine d'une infection humaine (ou animale), elles entraînent souvent la mise en œuvre d'un traitement inapproprié et/ou plus long pour obtenir la guérison. C'est pourquoi la résistance aux antimicrobiens constitue un problème de santé publique et animale et une charge pour l'économie.

Le risque potentiel d'émergence et de propagation de microorganismes résistants associé à cette utilisation a fait l'objet de recherches scientifiques et d'interventions dans le domaine réglementaire, en particulier pendant la dernière décennie. L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'OMS s'efforcent de répondre aux préoccupations de santé publique suscitées par l'emploi d'antimicrobiens chez les animaux d'élevage. Le fait que, dans une large mesure, les mêmes classes d'antimicrobiens soient employés chez l'homme et chez l'animal et le nombre limité de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles classes de ces médicaments pour remplacer ceux rendus relativement inefficaces par la pharmacorésistance, ont amené à reconnaître la nécessité de mesures de gestion pour prévenir et/ou endiguer la résistance aux antimicrobiens. Ces mesures comprennent notamment un usage prudent des antimicrobiens, le suivi de l'utilisation de ces médicaments chez les animaux d'élevage, la surveillance de l'émergence d'une pharmacorésistance chez l'homme ou chez certains animaux, ainsi qu'une éducation et une formation appropriées des agriculteurs et des prescripteurs. Des mesures réglementaires, telles que des restrictions ou des interdictions portant sur l'utilisation des antimicrobiens (ou de certaines classes d'antimicrobiens) à certaines fins et/ou sur certaines espèces animales ont aussi été mises en place, notamment l'interdiction des antimicrobiens comme promoteurs de croissance chez les animaux d'élevage dans l'UE.

### **Résistance aux antimicrobiens des agents pathogènes transmis par les aliments : nature et ampleur du problème**

*Salmonella* et *Campylobacter* font partie des causes les plus courantes de maladies d'origine alimentaire et on signale une résistance accrue de ces deux bactéries aux antibiotiques. La plupart des salmonelles non typhoïdiques, en particulier dans les pays développés, se propagent par l'intermédiaire de sources alimentaires, la source initiale étant un animal d'élevage. Des flambées de *Salmonella* non typhoïdiques multirésistantes sont apparues en Europe comme aux Etats-Unis d'Amérique. Dans certains cas, il n'y avait aucun traitement antibiotique efficace disponible.

La plupart des cas de *Salmonella* s'accompagnant d'une diarrhée ne nécessitent pas de traitement antibiotique, car un tel traitement peut prolonger l'excrétion de cet organisme. Néanmoins, on rencontre aussi un grand nombre d'épisodes de pathologie invasive impliquant cette bactérie (infections disséminées dans la circulation sanguine et/ou signes de réaction systémique avec fièvre, rigidité, etc.). Dans un tel cas, un traitement antibiotique s'impose et les antibiotiques actuellement les plus efficaces sont les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième

génération. La résistance pose donc des problèmes lorsqu'elle se produit. C'est tout particulièrement le cas pour les enfants chez lesquels les fluoroquinolones sont contre-indiquées en raison du risque de lésions des articulations et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération constituent souvent le seul traitement efficace disponible.

Les infections gastrointestinales causées par *Campylobacter spp.* peuvent se manifester par une gastroentérite spontanément résolutive ou par une diarrhée plus sévère. Elles peuvent aussi entraîner des complications secondaires comme l'arthrite réactive ou le syndrome de Guillain-Barré. Dans la plupart des cas, les infections à *Campylobacter spp.* ne nécessitent pas de traitement antibiotique et leur résolution est spontanée. Cependant, dans une certaine proportion des cas (probablement 10 % ou plus), un traitement antibiotique est généralement nécessaire en présence d'indications d'une pathologie invasive ou devant une maladie symptomatique prolongée avec certaines réactions systémiques (fièvre, par exemple). Dans une telle situation, un macrolide (érythromycine) ou une fluoroquinolone sont des options de choix. On observe une résistance accrue à ces agents, en particulier aux fluoroquinolones comme la ciprofloxacine. Les données disponibles laissent à penser que cette résistance aux fluoroquinolones est liée pour une grande part à l'utilisation de ces médicaments chez les animaux d'élevage. Les pays qui ont interdit l'emploi de ces antibiotiques chez les animaux d'élevage (Australie) ou qui les utilisent vraiment avec parcimonie (Suède) présentent de très faibles niveaux de résistance aux fluoroquinolones. A l'opposé, dans les pays où la fréquence d'utilisation de ces antibiotiques chez les animaux d'élevage est beaucoup plus élevée (Espagne, Chine, Etats-Unis d'Amérique), on observe relativement souvent une résistance de *Campylobacter spp.* aux fluoroquinolones sur des isollements d'origine humaine et animale.

Les macrolides sont largement employés dans l'élevage et cette pratique est connue pour favoriser la sélection de souches de *Campylobacter spp.* résistantes chez les animaux. Les macrolides sont l'un des rares traitements disponibles en cas d'infection à *Campylobacter* grave, notamment chez les enfants pour lesquels les quinolones ne sont pas recommandées. Compte tenu de la forte incidence des pathologies humaines dues à cette bactérie, le nombre absolu de cas graves est substantiel.

Les faits récents concernant la résistance aux antimicrobiens des agents pathogènes transmis par les aliments sont sources de préoccupations. Il s'agit : (i) d'une résistance transférable de faible niveau aux fluoroquinolones chez *Enterobacteriaceae*, (ii) d'une résistance à la méthycilline de *Staphylococcus aureus* (MRSA) chez l'animal et (iii) de l'apparition dans le monde entier d'isollements d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* émanant d'êtres humains et d'animaux contenant des bêta-lactamases à spectre élargi.

Réduction du risque : endiguer le développement d'une résistance aux antimicrobiens due à l'utilisation de ces médicaments chez l'animal

L'endiguement de la résistance aux antimicrobiens résultant des usages non humains de ces médicaments est une activité multisectorielle, impliquant toutes les parties concernées par l'utilisation des antimicrobiens en dehors de la médecine humaine. La collaboration entre les organisations internationales et entre toutes les parties prenantes pertinentes est essentielle. Les initiatives suivantes pourraient contribuer à cet endiguement.

#### **Au niveau international**

- Promouvoir la mise en œuvre par les pays des principes mondiaux de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation (*WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended to Food*) en renforçant les capacités de surveillance de l'usage des antimicrobiens et de la résistance à ces médicaments (grâce à des plateformes de formation existantes telles que Salm-Surv), en identifiant les obstacles à la mise en œuvre de ces principes et en aidant les pays Membres dans la pratique des différentes activités mentionnées ci-après.
- Promouvoir la mise en œuvre par les pays de la norme internationale de l'OIE pour la prévention de la résistance aux antimicrobiens.

- En collaboration avec les gouvernements et les organisations non gouvernementales, les agences internationales telles que la FAO et l'OIE assureront le développement et la promotion de lignes directrices à l'intention des vétérinaires concernant l'usage prudent des antimicrobiens chez l'animal en vue de protéger la santé humaine.
- S'assurer de la participation active des pays aux activités de la Commission du Codex Alimentarius en rapport avec la résistance aux antimicrobiens (Groupe intergouvernemental spécial du Codex sur la résistance aux antimicrobiens ; Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires et autres comités du Codex selon qu'il convient) et d'une prise en compte appropriée des questions de santé publique lors de l'élaboration de recommandations/lignes directrices/normes.
- Encourager et aider les pays Membres à entreprendre une surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens. Cette surveillance comprendra notamment la collecte et l'analyse de données sur l'utilisation de ces médicaments, sur la résistance à ces médicaments d'isolements animaux (recueillis dans des fermes ou des abattoirs ou sur des animaux malades dans des cliniques vétérinaires), d'isolements alimentaires obtenus au stade de la vente au détail et d'isolements humains.
- Promouvoir la mise en place de réseaux de surveillance pour le partage d'informations sur le développement de la résistance aux antimicrobiens.
- Encourager et financer des activités d'éducation et de recherche.
- Encourager les incitations au développement de nouveaux médicaments antimicrobiens.

#### **Au niveau national**

- Faire de l'endigement de la résistance aux antimicrobiens une priorité nationale, comme le recommande la Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antibactériens et la norme internationale de l'OIE pour la prévention de la résistance aux antimicrobiens.
- Créer un groupe spécial national pour l'endigement de la résistance aux antibactériens résultant des usages humains et non humains de ces médicaments, qui comprendra des représentants des Ministères de la santé et de l'agriculture (et d'autres ministères si nécessaire) et de toutes les parties prenantes concernées : professions médicales et vétérinaires, agriculteurs, organisations de patients et de consommateurs, associations d'agriculteurs et d'éleveurs, industries alimentaire et pharmaceutique, etc.
- Prendre en compte le développement éventuel d'une résistance aux antimicrobiens pendant l'évaluation de l'innocuité des antimicrobiens à usage vétérinaire avant leur autorisation, y compris la possibilité d'une résistance croisée avec des médicaments utilisés en médecine humaine.
- Entreprendre une surveillance postautorisation afin de détecter en temps utile l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens et de mettre en place des mesures correctives appropriées.
- Contrôler la distribution et la vente des antimicrobiens afin de prévenir la fabrication, l'importation et la vente illicites d'antimicrobiens à usage vétérinaire. Accorder une attention spéciale aux contrefaçons et aux activités promotionnelles de l'industrie pharmaceutique pouvant influencer fortement sur les habitudes en matière de prescription.
- Rendre la prescription obligatoire pour les antimicrobiens destinés à combattre des pathologies animales.
- Surveiller l'utilisation des antimicrobiens chez l'animal, en termes de quantité d'ingrédient actif et de schémas d'utilisation.
- Surveiller la résistance aux antimicrobiens chez l'animal, chez l'homme et dans les aliments et utiliser les données intégrées pour déceler l'apparition d'une résistance antimicrobienne résultant des usages non humains de ces médicaments et pour mettre en œuvre en temps utile des mesures d'endigement de cette résistance.
- Elaborer des directives à l'intention des vétérinaires et des autres personnes responsables d'une prescription et d'un usage corrects des antimicrobiens.
- Encourager les bonnes pratiques en matière d'hygiène et de gestion agricole pour préserver la santé des animaux (et ainsi réduire éventuellement les besoins en antimicrobiens), optimiser leurs conditions d'hébergement, leur fournir de l'eau et des aliments sains, etc.

Globalement, il existe de nombreuses solutions efficaces pour atténuer les risques de résistance chez l'homme découlant de l'utilisation d'antimicrobiens chez l'animal. Il est urgent d'agir pour préserver l'efficacité de tous les antimicrobiens, et notamment des antimicrobiens d'importance critique. Dans tous les secteurs, il faut engager des efforts pour réduire les usages inutiles de ces médicaments, comme pour enrayer les infections et stimuler l'innovation dans la recherche d'antimicrobiens et de moyens diagnostiques nouveaux.

### **Informations supplémentaires sur les activités poursuivies au niveau international et perspectives**

L'engagement de l'OMS dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens transmise par les aliments date des années 90, l'intérêt pour cette question s'étant renforcé à partir de 1997, lorsque sont apparus des problèmes médicaux résultant de l'utilisation des antimicrobiens dans l'élevage et la crainte que des agents pathogènes pharmacorésistants soient transmis aux humains par le biais de la chaîne alimentaire. Pour l'OMS, deux faits marquants sont intervenus, à savoir la publication des *WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended to Food*, qui fournissent un ensemble de recommandations pour réduire la surconsommation et les usages abusifs des antimicrobiens chez les animaux d'élevage en vue de protéger la santé humaine, ainsi que la mise au point de la liste OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la santé humaine. L'énoncé complet des *WHO Global Principles* est disponible à l'adresse :

[http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf).

La FAO s'implique dans la problématique de la résistance aux antimicrobiens transmise par les aliments à travers des activités de normalisation et de terrain, mises en œuvre par plusieurs unités, principalement la Division de la nutrition et de la protection des consommateurs (AGN), la Division des industries de la pêche (FII) et la Division de la production et de la santé animales (AGA). Ces activités prennent en compte l'ensemble de la chaîne alimentaire et sont axées principalement sur la prévention. Certaines des activités de normalisation sont menées conjointement avec l'OMS. La Commission du Codex Alimentarius a mis au point de nouvelles directives pour l'usage prudent et responsable des antimicrobiens chez les animaux d'élevage. Ces directives comprennent le *Code d'usages international recommandé pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires* CAC/RCP 38-1993 [http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP\\_038e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP_038e.pdf) et le *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* CAC/RCP 61-2005 [http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10213/CXP\\_061e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10213/CXP_061e.pdf).

Depuis 1997, en raison de l'importance croissante à l'échelle mondiale de la résistance aux antimicrobiens, l'OIE a demandé à son centre collaborateur pour les produits vétérinaires à fougères en France de mettre en œuvre un plan d'action dans ce domaine. Le principal résultat a été la publication des *Lignes directrices de l'OIE sur l'utilisation responsable et prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire*

[http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en\\_chapitre\\_3.9.3.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_3.9.3.htm) et des Lignes directrices de l'OIE concernant l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens résultant de l'utilisation de ces médicaments chez l'animal, [http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en\\_chapitre\\_3.9.4.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_3.9.4.htm).

Après avoir largement échangé leurs points de vue et évalué les difficultés, les membres du Comité international de l'OIE ont décidé de créer un groupe spécial d'experts internationalement reconnus sur la résistance aux antimicrobiens et d'élaborer une liste d'antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire.

Au cours des cinq dernières années, le risque potentiel d'émergence et de propagation de microorganismes résistants associé à l'utilisation d'antimicrobiens dans l'élevage a été examiné conjointement par la FAO, l'OIE et l'OMS selon les recommandations du Comité exécutif du Codex Alimentarius de 2001. Tous les rapports concernant ce processus consultatif sont disponibles sur le site OMS [http://www.who.int/foodborne\\_disease/resistance/publications/en/index.html](http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/publications/en/index.html).

Cet effort de collaboration a débouché principalement sur la mise au point de deux listes d'antimicrobiens d'importance critique (une liste de produits à usage humain préparée par l'OMS et une liste de produits vétérinaires élaborée par l'OIE [www.who.int/foodborne\\_disease/resources/Report%20joint%20CIA%20Meeting.pdf](http://www.who.int/foodborne_disease/resources/Report%20joint%20CIA%20Meeting.pdf)) et sur l'établissement d'un groupe spécial intergouvernemental du Codex, hébergé par la république de Corée, dans le cadre de la 29<sup>e</sup> session de la Commission du Codex Alimentarius, tenue à Genève en juillet 2006. Ce groupe spécial mettra au point des recommandations scientifiques, prenant pleinement en compte ses principes d'analyse des risques, ainsi que le travail et les normes réalisés par des organisations internationales pertinentes, telles que la FAO, l'OIE et l'OMS. Ces conseils permettront d'évaluer les risques pour la santé humaine liés à la présence et à la transmission de microorganismes résistants aux antimicrobiens et de gènes de résistance à ces médicaments dans les aliments humains et animaux, et notamment aquacoles. Des conseils appropriés de gestion des risques seront aussi mis au point.

Le groupe spécial soumettra à la Commission du Codex, par l'intermédiaire du Comité exécutif, les propositions de nouveaux travaux sur le développement de documents d'orientation sur : (1) l'évaluation scientifique des risques de résistance aux antimicrobiens transmise par les aliments ; (2) les options de gestion des risques pour endiguer cette résistance ; et (3) les profils de risque en vue de la définition des priorités en matière d'évaluation et de gestion des risques.

*INFOSAN sert aux autorités de sécurité sanitaire des aliments et autres organismes pertinents à échanger des informations sur la sécurité sanitaire des aliments et à améliorer la collaboration entre les diverses autorités chargées de la sécurité sanitaire des aliments aux niveaux national et international.*

*INFOSAN Urgence, qui est intégré dans INFOSAN, relie les points de contact officiels nationaux pour faire face aux flambées et aux urgences ayant une importance internationale et permet l'échange rapide de l'information. INFOSAN Urgence vise à compléter et à soutenir le réseau mondial OMS d'alerte et d'action en cas d'épidémie existant.*

*L'OMS fait fonctionner/gère INFOSAN à Genève. INFOSAN comprend actuellement 166 Etats Membres.*

*Pour de plus amples informations, veuillez consulter : [www.who.int/foodsafety](http://www.who.int/foodsafety).*