



18 novembre 2011

Journée sur l'antibiorésistance en santé animale

**Santé publique vétérinaire et antibiotiques :
le travail de l'Anses**

Santé publique vétérinaire et antibiotiques : le travail de l'Anses

Au cours de ces dernières années, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, tant chez l'homme que chez l'animal, est devenue une préoccupation majeure en santé publique et en santé animale. En effet, certaines de ces émergences peuvent se traduire par des impasses thérapeutiques qui conduisent à des situations dramatiques dans le traitement de certaines infections graves. Les méthodes dont les scientifiques disposent actuellement ne permettent pas d'évaluer la part de responsabilité de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal dans l'apparition et la sélection de gènes de résistance chez les bactéries de l'homme, les agents pathogènes impliqués dans la propagation des gènes de résistance étant le plus souvent communs à l'homme et à l'animal. Il convient donc de promouvoir en médecine humaine, comme en médecine vétérinaire, une utilisation raisonnée des antibiotiques, afin de préserver leur efficacité chez l'homme comme chez l'animal.

L'Anses, à la demande du Ministère chargé de l'agriculture, se préoccupe depuis 1999 de **définir et de surveiller des indicateurs pertinents en matière de consommation d'antibiotiques** dans les filières de productions animales et pour les animaux de compagnie, ainsi que de **mesurer l'évolution de la résistance aux antimicrobiens de bactéries présentes chez les animaux**. L'Agence publie, ainsi, chaque année un rapport sur le « Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France » et un rapport de son « réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Resapath) » ainsi que les données de surveillance des bactéries zoonotiques et indicatrices obtenues dans le cadre de ces **missions de référence**.

La mise en perspective de ces rapports, complétée par une consolidation des données lors d'enquêtes spécifiques dans certaines filières animales (volailles en 2008, porcs en 2009, bovins et lapins en 2010) permet de dresser un tableau des efforts consentis par les filières dans ce domaine, afin de mieux évaluer leur impact sur l'émission de bactéries résistantes. Au cours de ces dernières années, l'Anses s'est montrée particulièrement vigilante sur l'émergence des résistances aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3ème génération (C3G), antibiotiques considérés comme critiques pour le traitement de certaines infections graves de l'homme. Alors que la progression de la résistance aux C3G faisait l'objet de préoccupations dans la filière porcine entre 2006 et 2009, la politique de moratoire sur leur utilisation à titre préventif que s'est imposée cette filière fin 2010 devrait porter ses premiers fruits en 2011. L'accroissement modéré du nombre de souches résistantes, tant aux C3G qu'aux fluoroquinolones, constitue un premier résultat encourageant qui devra être confirmé à l'examen des souches isolées en 2011 à l'issue d'une année complète de moratoire sur l'utilisation des C3G à titre préventif. Les résultats enregistrés en 2010 dans la filière poules/poulets pour la résistance aux C3G sont, au contraire, préoccupants puisqu'un doublement des pourcentages de colibacilles résistants, isolés d'infections chez ces

animaux, est noté d'année en année depuis 2006, alors même que cette résistance se stabilise à un niveau bas en filière dinde. La situation semble par contre stabilisée en 2010 pour ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones dans les filières poules/poulets et dindes. Cette augmentation très importante de la résistance aux C3G chez les *E. coli* isolés dans la filière poules/poulets doit amener rapidement une remise en cause des conditions d'utilisation de ces molécules, ainsi qu'une réflexion sur les risques de dissémination des *E. coli* résistants au sein des pyramides de production.

Au titre de ses **missions d'évaluation des risques** liés à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, l'Anses vient de clore un appel à experts pour la constitution d'un groupe de travail chargé de répondre à la saisine sur la résistance aux antibiotiques et intitulé « **Risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale** ». Ce groupe s'attachera à évaluer les risques d'émergence d'antibiorésistances, mais également à proposer des solutions alternatives qui permettront d'informer les acteurs de la santé animale des voies de réduction possibles de l'utilisation des antimicrobiens.

Au titre de ses **missions d'appui scientifique du Ministère de l'Agriculture**, l'Anses est impliquée dans les travaux du Comité National pour une utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine vétérinaire, lequel a proposé un plan d'action en mai 2011 qui a donné lieu au plan national de réduction des risques d'antibiorésistance lancé par le Ministre chargé de l'Agriculture.

Par ailleurs, au titre de ses **missions de recherche**, l'Anses poursuit ses travaux sur les mécanismes moléculaires de l'antibiorésistance, sur le coût biologique de celle-ci pour les bactéries, sur la pharmacoépidémiologie, sur la surveillance des ventes, sur les flux de gènes et de bactéries résistantes dans l'environnement, ainsi que sur l'influence des pratiques de traitement (notamment sur l'injection de C3G dans l'œuf embryonné ou sur le poussin de 1 jour) sur l'émergence des résistances. Au-delà de ce travail directement lié à la surveillance et à la compréhension des émergences, le travail de fond des équipes de recherche est piloté par le souci d'améliorer la santé animale en prenant en compte toutes ses composantes. Ainsi, nos équipes d'épidémiologie s'attachent à définir les facteurs de risque d'expression des maladies, qu'ils soient liés à la conduite d'élevage, à la configuration des bâtiments, à la conduite des traitements prophylactiques, aux facteurs d'environnement, aux facteurs humains... Les bactériologistes de nos laboratoires, quant à eux, développent et consolident des techniques de détection des agents pathogènes et de leurs résistances aux antibiotiques plus rapides et plus sûres, des méthodes d'évaluation de la santé globale des troupeaux, des travaux sur les valences vaccinales nouvelles,... qui concourent à l'amélioration du diagnostic et de la prévention.

Enfin, nos équipes des services expérimentaux participent, par leurs travaux au sein de leurs structures et sur le terrain, à définir les facteurs d'expression des maladies sur des modèles mono et pluri-microbiens qui contribuent également à la meilleure compréhension de l'expression des agents pathogènes et de l'association de ceux-ci.

Par ailleurs, l'Anses poursuit et renforce son action au plan communautaire notamment par son rôle moteur dans la mise en place d'une surveillance de l'utilisation des antibiotiques au niveau Européen ESVAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) piloté par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) ou son action au sein du groupe HMA (Heads of Medicines Agencies), pour la mise en oeuvre du plan européen d'actions en matière d'antibiorésistance adopté en février 2011.

Tous ces travaux concourent, *in fine*, à une meilleure compréhension de « l'état pathologique » et à la prévention des maladies qui demeurent la première voie pour éviter l'utilisation des antibiotiques, lesquels restent, cependant, des molécules irremplaçables dans le traitement de certains complexes pathologiques d'origine bactérienne. Pour cette raison, leur utilisation raisonnée est un défi qu'il faudra relever afin de préserver leur efficacité en santé publique comme en santé animale.

Santé publique vétérinaire et antibiotiques : le travail de l'Anses

1. Mieux connaître les usages et les pratiques	5
1.1. Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires en 2010	
1.2. Connaître les pratiques d'usages en élevage	
- Enquête sur les usages des antibiotiques en médecine vétérinaire chez le lapin	
- Enquêtes sur les usages des antibiotiques en médecine vétérinaire chez les ruminants	
2. Surveiller la présence de résistances chez les bactéries	11
2.1. Un exemple de surveillance des résistances chez les bactéries pathogènes pour l'animal	
2.2. Importance de la surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries commensales	
3. Evaluation des risques :	14
Saisine « Risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale »	
4. Facteurs de développement de l'antibiorésistance : les axes de recherche finalisée à l'Anses	16
5. L'Agence nationale du médicament vétérinaire : une autorité de police sanitaire	20
6. Antibiorésistance : les laboratoires de l'Anses impliqués	21
7. Annexes	24

1. Mieux connaître les usages et les pratiques

L'étude de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire repose en France sur la complémentarité de deux dispositifs, avec d'une part un suivi annuel des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques et d'autre part des études ponctuelles réalisées en élevages ou auprès des praticiens vétérinaires.

1.1 Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires en 2010

L'Agence a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires. Basé sur la ligne directrice de l'OIE "Contrôle des quantités d'antibiotiques utilisés en production animale", ce suivi est réalisé en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV) et est notamment financé par le Ministère chargé de l'Agriculture.

Pourquoi suivre les ventes d'antibiotiques ?

Les informations recueillies sont un des éléments indispensables, avec le suivi de la résistance bactérienne, pour permettre une évaluation des risques liés à l'antibiorésistance, mais aussi pour proposer des mesures de gestion de ce risque et pour suivre l'évolution des pratiques afin d'évaluer leur efficacité.

Comment est réalisé ce suivi ?

Ce suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Ces données peuvent être croisées avec d'autres sources d'informations (déclaration des chiffres d'affaire, enquêtes de prescription,...).

Les informations recueillies auprès des laboratoires couvrent 100% des médicaments autorisés¹. Pour la deuxième année consécutive, les laboratoires ont déclaré, pour la majorité des médicaments, la répartition par espèces de destination. Pour certaines espèces, il a été possible de confirmer ces déclarations par des enquêtes sur la prescription vétérinaire et l'utilisation en élevage.

Comment doit-on interpréter ces résultats ?

Les tonnages vendus d'antibiotiques ne traduisent pas précisément l'utilisation des antibiotiques compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques. En effet, les antibiotiques récents sont généralement plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité plus faible d'antibiotiques. Pour évaluer la consommation ou l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est nécessaire de prendre en compte, en particulier, la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps. Ainsi, une diminution du volume des ventes ne traduit pas forcément une diminution de l'utilisation.

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

Quels sont les principales évolutions observées ?

- Volumes de ventes

En 2010, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 1014 tonnes. Il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi. Les résultats de l'année 2010 confirment la diminution des volumes observée les années précédentes. Comparé à 1999, le tonnage d'antibiotiques vendus en 2010 a ainsi diminué de 23%. Comparées aux données de l'année précédente les ventes ont diminué de 3,6%.

- Exposition des animaux aux antibiotiques

Afin de suivre l'exposition des animaux, l'indicateur le plus pertinent est l'ALEA (Animal level of exposure to antimicrobial) car il prend en compte des informations sur les traitements (dose et durée) et une information sur les utilisateurs potentiels (masse de la population animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques).

Entre 1999 et 2010, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques pour les voies d'administration orale et parentérale, toutes familles confondues, a augmenté de 12,4 %. Trois phases semblent se distinguer : Une augmentation de l'exposition entre 1999 à 2007, une diminution de l'exposition en 2008 et 2009 et enfin une stabilité de l'exposition entre 2009 et 2010.

Cependant cette évolution globale doit être nuancée en fonction des espèces de destination et des familles de molécules.

Y a-t-il des évolutions justifiant la mise en œuvre de mesures particulières ?

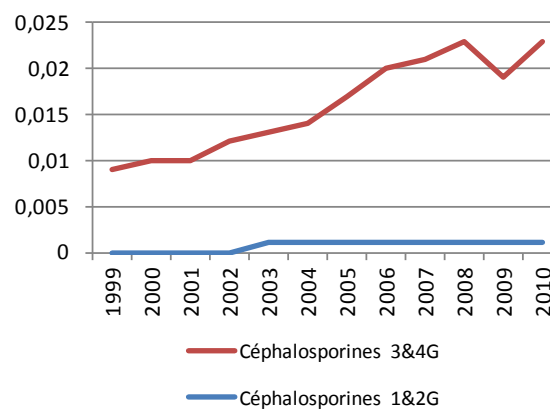
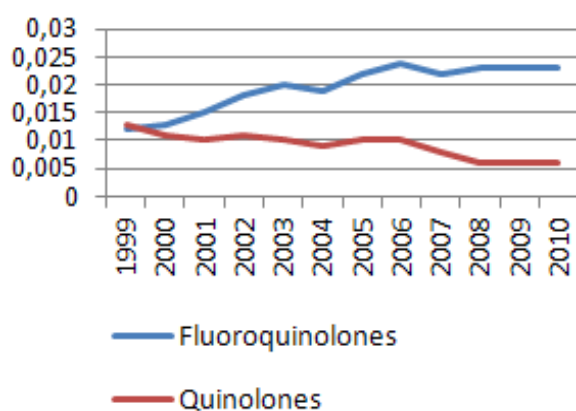
Les Céphalosporines de 3ème et 4ème génération et les Fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme. Ces deux classes de molécules sont disponibles en médecine vétérinaire depuis une quinzaine d'années. Selon les recommandations européennes, ces antibiotiques doivent ainsi être réservés au traitement curatif en deuxième intention.

Sur les douze années de suivi, le niveau d'exposition des animaux aux Fluoroquinolones a quasiment été multiplié par deux et l'exposition aux Céphalosporines a, quant à elle, presque triplé.

Au cours des trois dernières années de suivi, l'exposition à ces deux familles d'antibiotiques s'est cependant stabilisée :

- l'exposition aux fluoroquinolones a légèrement diminuée en 2010 par rapport à 2009 (-0,24 %).
- l'exposition aux céphalosporines a diminué en 2009 puis ré-augmenté en 2010. En 2010, le niveau d'exposition est équivalent à celui de 2008.

Evolution de l'exposition aux Quinolones et aux Fluoroquinolones



Evolution de l'exposition aux Céphalosporines

Il apparaît clairement une inflexion dans la courbe de l'évolution de l'exposition des animaux à ces deux familles d'antibiotiques, la tendance étant à la stabilisation après une période de forte augmentation. Il est important de confirmer cette tendance qui est vraisemblablement liée aux efforts de communication sur l'utilisation de ces deux familles de molécules.

Fin 2010 et début 2011, plusieurs annonces ont été faites par les professionnels et les ministères (moratoire sur l'utilisation des Céphalosporines chez le porc annoncé par les organisations professionnelles, objectif de réduction de 25% de la consommation sur 5 ans fixé par le ministre chargé de l'Agriculture). De plus, le Comité National pour une utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine vétérinaire a proposé un projet de plan d'action en mai 2011 qui sera prochainement soumis au ministre en charge de l'agriculture.

Malgré la stabilisation observée depuis 2008, la forte augmentation de la vente et de l'exposition aux fluoroquinolones et aux céphalosporines depuis 1999 est préoccupante. Les données recueillies au cours des prochaines années permettront d'évaluer l'impact des actions menées en France en matière d'usage raisonné des antibiotiques.

Quelle est la situation de la France par rapport aux autres pays européens ?

A l'heure actuelle, il existe peu de pays européens disposant d'un suivi des ventes d'antibiotiques. L'EMA (Agence européenne du médicament) vient de publier une étude pilote rétrospective (à laquelle la France a activement participé) sur les années 2005-2009 pour 9 pays européens. Les données publiées sont des données de vente et non d'exposition et ne permettent pas de faire une comparaison entre les pays en matière de consommation d'antibiotiques.

Quelle que soit la situation en France par rapport aux autres pays européens, des efforts doivent être poursuivis pour rationaliser et réduire autant que possible l'utilisation des antibiotiques. Cette utilisation doit être réservée aux cas où elle s'avère indispensable pour la santé et le bien être animal.

1.2 Connaître les pratiques d'usages en élevage

Des études en élevages sont menées par les laboratoires de l'Anses. Elles sont usuellement ciblées sur une filière et basées sur des échantillons de données limitées (zone géographique, durée de l'étude) L'objectif de ces études est généralement d'explorer la variabilité d'une mesure (telle que les dosages prescrits), de rechercher les facteurs d'élevage associés à la variabilité des usages ou de comparer les propriétés de différentes méthodes d'estimation des consommations antibiotiques.

- Exemple d'étude réalisée en filière lapin par le laboratoire de l'Anses à Ploufragan-Plouzané

La connaissance des pratiques d'utilisation des antibiotiques est un préalable indispensable à l'élaboration d'une réflexion sur leur évolution. A la demande conjointe de la filière cunicole et de l'Agence nationale du médicament vétérinaire, une enquête a été conduite en 2010 et 2011 par le laboratoire Anses Ploufragan Plouzané sur l'usage des antibiotiques en élevage organisé de lapins de chair.

L'objectif de l'étude est de dresser un premier état des lieux précis et complet sur les antibiotiques utilisés et les circonstances de leur utilisation, d'explorer la variabilité des usages entre élevages afin d'identifier les facteurs associés. Il s'agit d'une étude qualitative et quantitative, descriptive et analytique, qui a nécessité pour sa réalisation la constitution d'un échantillon représentatif d'élevages dans lesquels des données fiables, précises et informatives ont été collectées. L'utilisation des antibiotiques a ainsi été quantifiée à partir des inventaires d'acquisitions de l'année 2009, les circonstances d'usage ont été documentées à partir de l'historique de traitement d'une bande par élevage et l'évolution des utilisations a été explorée grâce au renouvellement de l'inventaire des acquisitions pour l'année 2010. Le tirage au sort des élevages puis leur inclusion dans l'étude et la collecte des données ont nécessité et recueilli la collaboration de tous les professionnels de la filière. Celle-ci a permis d'obtenir un fort taux de participation (de 81%) et d'aboutir à un échantillon national représentatif de 113 élevages naisseurs-engraisseurs.

Antibiotiques utilisés et voies d'administration

Il a ainsi pu être établi que les élevages de lapins sont principalement utilisateurs des molécules appartenant aux familles des tétracyclines, peptides et aminosides. Les familles antibiotiques critiques fluoroquinolones, céphalosporines et macrolides représentent les quantités les plus faibles et les occurrences les plus rares, avec une part relative au sein de l'ensemble des antibiotiques, acquis ou utilisés, inférieure à 10%. Les estimations globales obtenues sont quantitativement proches de celles réalisées par l'ANMV dans le cadre du suivi national des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques. Quelques différences qualitatives ponctuelles sont observées, telles qu'une discordance sur l'usage de la famille des sulfamides quantitativement moins importante dans l'échantillon d'étude.

La principale voie d'administration est la voie orale, *via* l'aliment puis l'eau de boisson. La voie injectable est minoritaire et presque exclusivement réservée au cheptel reproducteur. Bien que 40% des acquisitions soient destinées aux lapines, celles-ci présentent une exposition aux antibiotiques plus importante que les lapins de chair. La pathologie digestive domine les motifs d'utilisation des antibiotiques mais une distinction peut être faite entre les lapines, essentiellement touchées par des infections respiratoires, et les lapins, avant tout concernés par les affections digestives.

Discussion

L'étude de la variabilité des quantités acquises a montré d'importants écarts entre élevages. La courbe de distribution des élevages suit une loi normale avec une majorité d'élevages présentant des utilisations « moyennes » et les élevages pouvant être qualifiés de « forts » ou « faibles » utilisateurs d'antibiotiques sont peu nombreux.

En conséquence, une évolution des pratiques passe par une démarche et un engagement collectif de la filière, ce qui semble avoir été initié par les professionnels. La comparaison des années 2009 et 2010 montre en effet une diminution, de 10 à 15% selon l'indicateur utilisé, des quantités d'antibiotiques acquises. Cette diminution est surtout marquée pour les administrations *via* l'aliment médicamenteux.

- Exemple d'études réalisées en filière ruminants par le laboratoire de l'Anses à Lyon

Le suivi de la consommation d'antibiotiques est un élément indispensable dans la lutte contre l'antibiorésistance. En complément des données produites par le suivi des ventes d'antibiotiques de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), des études de pharmaco-épidémiologie sont conduites à l'Anses afin de caractériser l'utilisation des antibiotiques dans les différentes productions animales en conditions réelles d'élevage. L'objectif est de décrire l'usage des antibiotiques, c'est-à-dire identifier les principaux antibiotiques utilisés et les conditions de leur utilisation. Des enquêtes qualitatives ont été conduites au moyen de questionnaires portant sur les deux derniers traitements antibiotiques prescrits par les vétérinaires ou mis en œuvre par les éleveurs en filière bovine (2007), ovine (2007), et caprine (en cours).

En filières bovine (hors veaux de boucherie) et ovine, la grande majorité des traitements antibiotiques sont individuels. En production laitière ovine ou bovine, le contexte pathologique le plus fréquent motivant le recours aux antibiotiques concerne les affections de la mamelle (essentiellement traitées par l'éleveur) suivi des problèmes locomoteurs chez les bovins. Les vétérinaires en filière bovine prescrivent majoritairement des antibiotiques pour des problèmes de gynécologie-obstétrique et pour des maladies respiratoires.

Antibiotiques utilisés

L'unité d'observation étant le traitement antibiotique, chaque famille antibiotique se voit attribuer une proportion d'utilisation par rapport à l'ensemble des traitements prescrits ou mis en œuvre. Certains traitements pouvant inclure plusieurs spécialités antibiotiques, qui elles-

mêmes peuvent contenir plusieurs molécules de familles antibiotiques différentes, les totaux sont supérieurs à 100 %.

Les antibiotiques utilisés varient selon le contexte pathologique, mais les plus utilisés, quelle que soit la filière, sont les pénicillines (40 à 60 % des traitements), les aminosides (40 à 50 % des traitements) et les tétracyclines (14 % pour les vétérinaires en filière bovine, 30 % pour les éleveurs de bovins et d'ovins). En filière bovine les céphalosporines et les fluoroquinolones sont utilisées respectivement dans 19 % et 24 % des traitements et plus fréquemment en production laitière qu'allaitante. Ces deux familles ne sont par contre que très rarement employées en filière ovine.

Cadre médical

Seuls 48 % et 27 % des traitements effectués respectivement par les éleveurs de bovins et d'ovins font l'objet d'une visite vétérinaire.

Respect de l'AMM

En filière bovine, à part quelques cas anecdotiques, tous les antibiotiques employés ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'espèce bovine. L'utilisation pour une indication pathologique autre que celles mentionnées dans l'AMM représente 13 % des prescriptions vétérinaires et 7 % des traitements par les éleveurs. Par contre en filière ovine, l'arsenal thérapeutique étant restreint, l'utilisation d'antibiotiques hors des conditions définies dans l'AMM pour l'espèce concernée est plus fréquente (16 %), mais celle hors AMM pour l'indication thérapeutique est du même ordre (8 %) que celle observée dans la filière bovine. L'analyse des posologies (dose, fréquence et durée d'administration) prescrites par les vétérinaires en filière bovine indique que 70 % des prescriptions sont conformes aux indications de l'AMM, 14 % sont supérieures à celles définies dans l'AMM, et 16 % inférieures à celles définies dans l'AMM..

2. Surveiller la présence de résistances chez les bactéries

En fournissant des données sur les tendances et les émergences de résistance chez les bactéries présentes chez l'animal, la surveillance constitue un outil d'aide à la décision dans l'acte de prescription responsable par les vétérinaires ainsi qu'un outil d'information pour les gestionnaires. Ces dix dernières années, l'Agence a fortement renforcé son dispositif de surveillance et a participé de manière très active à la construction de la démarche de surveillance européenne.

Au niveau européen, la directive Zoonoses² préconise, en effet, la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella* et *Campylobacter* ainsi que sur des bactéries indicatrices³. L'EFSA a établi des recommandations techniques de cette surveillance et par ailleurs, un réseau de laboratoires de référence européen et nationaux coordonnés par le laboratoire de Fougères en tant que laboratoire de référence de l'Union européenne, travaille à l'harmonisation technique et l'amélioration de la qualité de ces analyses.

Les travaux de l'Anses en matière de surveillance de la résistance bactérienne reposent sur les activités de plusieurs systèmes complémentaires et des études de terrain.

- Le **Résapath**⁴ collecte les données sur la résistance aux antibiotiques chez des bactéries isolées d'animaux malades dans le cadre du diagnostic vétérinaire
- Le réseau "*Salmonella*"⁵ recueille des souches de salmonelles d'origine non humaine (isolées de l'alimentation, de l'environnement ou de production animale) pour sérotypage et étude de leur sensibilité aux antibiotiques
- Les plans de surveillance annuels mis en place par la Direction générale de l'alimentation, en collaboration avec les laboratoires de l'Agence dans de cadre de leur mission de laboratoire national de référence permettent la récolte, à l'abattoir, des fèces ou caeca d'animaux sains, desquels sont isolées des souches de bactéries sentinelles⁶ ou responsables de zoonoses⁷ dans les filières bovine, porcine et aviaire.

Sur la base de ces travaux, l'Agence publie, tous les deux ans, un rapport "Farm"⁸, synthétisant ces informations. La dernière édition a été publiée en 2010.

2.1. Un exemple de surveillance des résistances chez les bactéries pathogènes pour l'animal

Le réseau Résapath, créé en 1982 sous le nom de RESABO (pour BOvins), est aujourd'hui structuré autour de soixante laboratoires d'analyse et collecte les données d'antibiogrammes de bactéries pathogènes animales provenant de quatre-vingt quatorze départements français. Ces dernières sont isolées de prélèvements d'animaux malades traités par les

² Directive 2003/99/CE du parlement européen et du conseil du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques

³ *E. coli*, *Enterococcus faecium*

⁴ coordonné par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan

⁵ coordonné par le Laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort

⁶ *E. coli*, *Enterococcus faecium*

⁷ *Campylobacter* spp, et quelques isolats de salmonelles

⁸ French Antimicrobial Resistance Monitoring in bacteria of animal origin

vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de clientèle. Sous la gouvernance de l'Anses, le Résapath est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané, et de nombreux dispositifs (dont l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels) fiabilisent la qualité des données recueillies. En 2010, un total de 24 274 antibiogrammes a été enregistré, positionnant ce réseau à un rang de couverture équivalent à celui des plus grands réseaux médicaux français sur ce sujet. Le Résapath est également le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), qui fédère par ailleurs seize réseaux de surveillance de la résistance bactérienne chez l'homme, en ville et à l'hôpital. Cette intégration permet la mise en commun permanente des données humaines et animales de la résistance bactérienne, et en assure une vision conjointe, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés.

En complément des filières bovine, puis porcine et avicole, historiquement au cœur des préoccupations de la surveillance, le Résapath a plus récemment étendu son périmètre à l'ensemble des espèces animales, et notamment aux animaux de compagnie. Les résultats de surveillance permettent ainsi d'identifier les secteurs prioritaires, qui sont d'ailleurs en corrélation avec les résultats des enquêtes épidémiologiques sur les usages et reflètent la part contributive de chaque secteur de production animale à cette question. A l'évidence, considérer globalement l'antibiorésistance chez l'animal ne suffit pas pour envisager des leviers d'actions pertinents, et il est essentiel de continuer à mettre en lumière ces aspects à des niveaux de détail suffisants. De plus, outre d'analyser les données brutes de résistance par filière animale / pathologie / espèce bactérienne, la surveillance phénotypique du Résapath est très étroitement associée - point fondamental - à une surveillance moléculaire en laboratoire, qui permet d'évaluer plus finement la portée des enjeux de santé publique lorsque des mécanismes de résistance ou des clones bactériens identiques sont retrouvés chez l'homme et l'animal (Béta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE), *Escherichia. coli* ST131, SARM ST398, ...). Cette caractérisation génotypique fournit également des clés de compréhension sur l'épidémiologie de la résistance animale elle-même, par exemple sur des hypothèses de diffusion de la résistance entre filières animales par la mise en évidence de supports moléculaires identiques.

Cette même démarche est par ailleurs réalisée spécifiquement pour *Salmonella* à travers la collection d'isolats du Réseau Salmonella et permet d'identifier l'émergence de nouveaux phénotypes résistance aux antibiotiques dans les différentes filières de production animale et les mécanismes associées (BLSE, CMY-2).

Enfin, ces données de surveillance, par l'identification des principaux points durs de la résistance animale, constituent un point de départ naturel pour l'établissement de recommandations d'usage en antibiothérapie vétérinaire. Elles peuvent ainsi être mises en regard de toutes les composantes de l'action de soin, au premier rang desquelles les retours des praticiens sur l'efficacité clinique des molécules, l'existence ou non d'alternatives au traitement antibiotique, les contraintes zootechniques spécifiques de filière et les indications thérapeutiques actuelles des industriels pour chacune de leurs spécialités, y compris incluant les usages hors AMM connus.

2.2 L'importance de la surveillance des résistances chez les bactéries commensales

La réglementation européenne⁹ prévoit que les états membres collectent, évaluent et reportent leurs données sur les zoonoses (maladies animales transmissibles à l'homme), les agents qui en sont responsables (agents zoonotiques), la résistance aux antibiotiques et les toxi-infections alimentaires. La surveillance de la résistance chez les bactéries commensales (*E. coli* et *Enterococcus sp.*) se fait sur une base volontaire.

Basée sur l'analyse de fèces ou de caeca prélevés de manière aléatoire à l'abattoir chez les principales espèces productrices de denrées alimentaires (porc, poulet de chair, dinde, bovin), cette surveillance fournit un indicateur pertinent pour suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques en fonction des usages d'antibiotiques. Sur la base d'un isolat aléatoire par prélèvement, elle fournit une mesure de la résistance au sein de la flore commensale dominante. La réalisation d'une détermination de la concentration minimale inhibitrice par une méthode standardisée dans le cadre de nos missions de référence permet une inter-comparaison des données au niveau européen.

Réalisé depuis plus de 10 ans, le suivi de la résistance dans les flores commensales a permis de mesurer les effets de l'arrêt de l'utilisation des facteurs de croissance dans les années 2000 sur les fréquences de résistance à la vancomycine, à la virginiamycine ou à l'avilamycine des souches d'*Enterococcus faecium*. Ainsi le pourcentage de résistance à l'avilamycine est passé de 70% en 2000 à moins de 5 % en 2008 pour les souches d'*Enterococcus faecium* isolées des poulets de chair et la résistance aux streptogramines est passée de 50 % à moins de 5 % pour les souches isolées des poulets et de 35 % à 10 % pour celles issues des porcs. Pour les souches d'*E. coli* isolées du poulet, on observe une réduction des taux de résistance pour plusieurs aminoglycosides.

Cette surveillance permet d'observer les effets des changements d'usage en matière d'antibiothérapie vétérinaire, et notamment l'émergence de la résistance aux céphalosporines et aux fluoroquinolones chez le poulet de chair. Les mêmes prélèvements peuvent être aussi utilisés pour évaluer la prévalence de certains phénotypes de résistance au sein de la flore commensale en réalisant des isoléments à l'aide de milieux sélectifs.

Plusieurs états membres de l'Union Européenne réalisent cette surveillance de leurs principales productions fournissant à l'EFSA des données comparables et analysables en matière d'évolution des distributions des concentrations minimales inhibitrices et des pourcentages de résistance sur des bases d'interprétation harmonisée. Dans les prochaines années, le développement du report auprès de l'EFSA des antibiogrammes par souches affinera la surveillance des résistances multiples chez les espèces commensales au niveau de l'Union Européenne.

La surveillance de la résistance chez les bactéries indicatrices *via* un isolement aléatoire est un outil utile pour évaluer les tendances et obtenir une information sur le risque d'exposition des consommateurs *via* la contamination des denrées. Couplée à des études de prévalence avec milieu sélectif plus complexe de mise en œuvre, elle permet d'évaluer la présence en flore sous dominante de phénotypes de résistante pouvant émerger sous pression de sélection.

⁹ dans le cadre de la directive 2003/99/EC

3. Evaluation des risques : Saisine « Risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale »

Contexte

Depuis une dizaine d'années l'Agence s'est mobilisée sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle a notamment réalisé en 2006 un rapport intitulé « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* ».

Ce rapport décrit notamment les mécanismes de la résistance bactérienne qui peut faire suite à l'usage des antibiotiques chez l'animal, ainsi que les mécanismes de diffusion de l'antibiorésistance aux bactéries d'importance en médecine humaine.

Aujourd'hui, la mobilisation autour de la problématique de l'antibiorésistance est présente à tous les niveaux des Etats, des organismes de santé publique et vétérinaire ainsi que des professionnels. De manière à coordonner et à potentialiser les efforts de tous les acteurs impliqués, les ministères chargés de l'Agriculture et de la Santé, en lien avec l'Anses, ont mis en place un Comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire. Le ministère chargé de l'Agriculture vient, en outre, de lancer un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire.

Dans ce contexte, l'Anses a décidé de mobiliser des moyens d'études, de recherche et d'évaluation des risques pour formuler, sur une base scientifique indépendante, d'éventuelles recommandations pour prévenir le développement de l'antibiorésistance, dans le domaine de la santé animale. Pour ce faire, elle a constitué un groupe d'experts afin de conduire une **évaluation des risques d'émergence et de diffusion d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale** (animaux de rente et animaux de compagnie).

La feuille de route du groupe de travail

- Une première étape va consister à recenser les usages des antibiotiques dans les différentes filières d'élevage et chez les animaux de compagnie ainsi que les outils de suivi de l'antibiorésistance chez les bactéries isolées des animaux, en s'appuyant notamment sur les travaux réalisés depuis plusieurs années par les laboratoires de l'Anses.
- Dans un deuxième temps, l'évaluation du risque d'émergence et de diffusion d'antibiorésistances dans les différentes filières sera réalisée. Elle permettra d'identifier des pratiques à risque aboutissant à la sélection de bactéries multirésistantes, et de mesurer, selon leurs indications, les effets de l'utilisation

prophylactique, métaphylactique ou curative des antibiotiques en médecine vétérinaire des animaux de rente et de compagnie.

- Enfin, des propositions seront formulées afin de valider des schémas thérapeutiques permettant de réduire ou supprimer les pratiques à risque en médecine vétérinaire ou de proposer certaines solutions alternatives aux traitements antibiotiques en élevage préservant la maîtrise de l'état sanitaire des animaux.

Pour constituer le groupe de travail, l'Anses a lancé un appel à candidatures entre mars et juillet 2011.

Vingt neuf experts ont été sélectionnés, l'ensemble associant des compétences de terrain et de laboratoire, voire une expertise de recherche, dans les domaines de la microbiologie, la pathologie animale, la zootechnie, la pharmacologie, la pharmaco-épidémiologie. Les groupes d'animaux ou filières animales suivants sont ciblées : ruminants, porcs, volailles, lapins, poissons, chevaux et carnivores domestiques.

En raison de l'ampleur du mandat du groupe de travail, celui-ci n'a pas dans ses missions de considérer l'environnement en tant que réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance. Il n'est pas non plus prévu d'aborder le risque d'exposition humaine à des bactéries d'origine animale porteuses de gènes d'antibiorésistance, quelle que soit la voie d'exposition, directe ou indirecte, alimentaire ou via l'environnement. Le GT aura donc bien une dominante « animale ».

Etat d'avancement des travaux

Après une phase d'identification de la bibliographie disponible, des recensements existants en matière d'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, le Groupe de Travail se réunira en plénière pour sa première séance le 21 novembre 2011.

Des sous-groupes seront constitués par filières animales, pour la première étape de recensement des pratiques d'utilisation des antibiotiques. Cette étape est importante, car elle conditionnera la qualité de l'évaluation des risques et des recommandations qui suivront. Différents moyens seront utilisés pour parvenir à une connaissance suffisamment fine des pratiques pour les différentes espèces. Les sous-groupes pourront utiliser les outils déjà développés par les laboratoires de l'Anses et compléter leurs informations d'auditions de professionnels. Ce recensement devrait être majoritairement accompli mi-2012.

Le fonctionnement du groupe de travail permettra d'auditionner également les différentes parties prenantes concernées par cette problématique.

La fin des travaux du groupe est prévue mi 2013 pour une restitution d'avis à l'automne 2013.

4. Facteurs de développement de l'antibiorésistance : les axes de recherche finalisée à l'Anses

La lutte pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques doit nécessairement s'appuyer sur un effort de recherche, comme le soulignent les Plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques en médecine humaine (pilote par la DGS) et vétérinaire (pilote par la DGAI). Les modalités de la sélection d'une résistance aux antibiotiques dans une population bactérienne, celles de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance, et celles de la dissémination des gènes de résistance ou des bactéries résistantes restent encore mal connues, que ce soit dans les flores pathogènes ou commensales. Or l'analyse des conséquences de l'exposition aux médicaments antibiotiques des populations humaines et animales sur la résistance bactérienne à ces molécules est indispensable à une gestion efficace du risque.

Des travaux de réflexion sont en cours dans les communautés scientifiques de la santé humaine comme de la santé animale pour définir plus précisément les besoins de recherche. Les interrogations y sont en effet communes car il n'y a pas d'étanchéité entre les populations bactériennes d'origine environnementale¹⁰, d'origine humaine et celles d'origine animale, si l'on se place du point de vue des échanges d'ADN, phénomène naturel qui fait partie des mécanismes d'évolution du vivant.

Les laboratoires de l'Anses, en complément de leur mandat de référence pour le ministère chargé de l'Agriculture, et en s'appuyant sur leur activité de surveillance **mènent une activité de recherche sur l'antibiorésistance**. Quatre d'entre eux sont mobilisés depuis de nombreuses années sur ce thème : Fougères, Ploufragan, Lyon et Maisons-Alfort. Leurs travaux sont conduits seuls ou en partenariat avec des organismes extérieurs (Institut Pasteur, Inserm, Inra, Cemagref, Ecoles Nationales Vétérinaires et Universités). De plus l'Agence nationale du médicament vétérinaire travaille sur le suivi des ventes d'antibiotiques dans les médicaments vétérinaires.

Les priorités de recherche pour la santé animale et la santé publique à l'Anses:

Axe 1 : renforcer la recherche sur l'épidémiologie descriptive des zoonoses bactériennes et l'évolution des sensibilités /résistances aux antibiotiques de leurs agents.

Dans le cadre de leur mission d'épidémiologie-surveillance, certains laboratoires étudient la **prévalence de l'antibiorésistance** chez certaines bactéries zoonotiques ou pathogènes spécifiques. Ils détectent ainsi l'émergence de souches antibiorésistantes chez l'animal, dans les aliments et dans l'environnement. En lien avec cette mission, les équipes de recherche travaillent à la caractérisation des **gènes de résistance** et des interactions entre les mécanismes de résistance et le fonctionnement métabolique de la bactérie.

¹⁰ Principale source naturelle des gènes de résistance plasmidiques disséminés chez les bactéries pathogènes

Axe 2 : analyser les spécificités de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux :

- Analyser les ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire afin de quantifier l'utilisation dans les différentes filières. L'ANMV conduit cette recherche en lien avec les équipes d'épidémiologie de Ploufragan et Lyon.
- Caractériser l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire rurale dans chaque filière selon les modes de traitement : en prévention, traitement précoce et traitement curatif conventionnel. Les laboratoires de Lyon et Ploufragan conduisent des études de pharmaco-épidémiologie allant des suivis pluri-annuels des usages des antibiotiques dans les différentes filières d'élevage (porc, volailles et ruminants) à l'analyse des pratiques de prescription et de délivrance des antibiotiques à usage vétérinaire.
- Caractériser l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire canine et féline

Axe 3 : étudier l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne notamment dans la flore intestinale

- Impact de l'usage des antibiotiques sur l'émergence et la persistance de la résistance bactérienne chez l'animal

Parmi les études épidémiologiques conduites sur les volailles, citons (i) l'association chez le poulet entre le portage de bactéries résistantes à l'abattoir et l'exposition des lots prélevés au cours de leur vie, ou (ii) la mesure du délai entre évolution d'usage et répercussion sur la résistance par l'étude conjointe de deux séries chronologiques, celle des pratiques et celle de la résistance.

Parmi les études pharmacologiques et bactériologiques, toujours sur les volailles, citons (i) l'évaluation du risque/bénéfice de l'utilisation des fluoroquinolones, ou (ii) le coût biologique de la résistance aux antibiotiques chez *Campylobacter*. D'autres études portent sur les ruminants (*E. coli* et bêta-lactamines ; *Campylobacter* et fluoroquinolones) ou le porc (étude des conditions de sélection dans l'intestin lors de traitements, modélisation mathématique de l'émergence et de la diffusion des bactéries résistantes en élevage). Enfin des études en cours évaluent le lien entre résistance aux antibiotiques et virulence des bactéries.

Depuis juillet 2011, l'Anses a initié un projet de recherche visant à évaluer l'impact sur la flore intestinale de la volaille des pratiques de traitement aux couvoirs par des céphalosporines de troisième génération.

- Augmentation du risque de transmission de l'antibiorésistance au sein des populations humaines traitées par les antibiotiques.

Cette question est abordée par le laboratoire de Fougères en collaboration avec l'INRA/ENV de Toulouse grâce à un modèle « rongeur » (simulant aussi bien l'animal que l'homme): Ce

modèle permet d'étudier les effets de l'exposition à des traitements antibiotiques (ou des résidus d'antibiotiques) sur :

- la flore de barrière intestinale et les risques d'implantation d'une bactérie pathogène résistante.
- le risque de transmission des gènes de résistance plasmidiques dans un modèle simplifié à des bactéries de la flore intestinale perturbée.

Axe 4 : étudier la diffusion de la résistance bactérienne de l'animal à l'homme par exposition directe¹¹ ou indirecte¹².

Les laboratoires de Ploufragan et de Fougères ont notamment initié des recherches multipartenaires sur la diffusion de l'antibiorésistance dans l'environnement via le projet ANR « Evaluation de l'utilisation des fluoroquinolones chez la volaille »: étude de la persistance ou sélection de bactéries résistantes aux fluoroquinolones dans le fumier, ou le sol et les eaux après épandage; et étude du transfert de gènes vers les bactéries du sol. Les résultats de ce grand programme de recherche seront présentés lors de la journée sur l'antibiorésistance organisée par l'Anses le 18 novembre 2011.

Plusieurs stratégies ont été utilisées pour évaluer les bénéfices et risques liés à l'utilisation des fluoroquinolones en aviculture. Ainsi, un modèle original de colibacillose aviaire a été développé puis utilisé pour 1) comparer l'efficacité de plusieurs antibiotiques dont les fluoroquinolones, 2) obtenir des données concernant le devenir de l'antibiotique dans l'organisme, 3) évaluer l'impact des traitements sur la résistance de la flore digestive et 4) déterminer en microcosme la persistance d'antibiotiques et de bactéries résistantes après épandage de fumiers d'oiseaux traités. Les conséquences environnementales ont également été analysées lors d'essais « grandeur-nature » après stockage ou épandage sur des parcelles expérimentales afin de préciser les concentrations d'antibiotiques dans les fumiers, les sols ou les eaux environnementales et rechercher la présence de bactéries résistantes dans le sol pendant plusieurs mois après épandage. Enfin, des enquêtes épidémiologiques ont été menées et un modèle de modélisation économique a été construit pour évaluer l'intérêt économique comparé de l'utilisation des fluoroquinolones dans la lutte contre la colibacillose et préciser l'impact des épisodes pathologiques sur la qualité sanitaire des carcasses. Parmi les résultats marquants de ce programme, citons la persistance limitée dans le temps des entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine qui représentent environ 60% des entérobactéries totales sept jours après l'épandage du fumier d'animaux traités, mais qui diminuent au cours du temps jusqu'à disparaître un mois après l'épandage.

Ces 4 axes constituent le socle pour le développement futur d'une analyse quantitative des risques et l'orientation de la gestion du risque. Les besoins de recherche pour la lutte contre le développement de l'antibiorésistance sont importants et l'Anses contribuera à bien les

¹¹ au travail pour les professionnels de l'élevage, au domicile pour les propriétaires d'animaux de compagnie

¹² via les denrées alimentaires d'origine animale, ou via l'environnement (sols et eaux) pollué par les effluents d'élevages et de l'industrie de transformation

spécifier par filière de production animale dans le cadre du futur plan pour une utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine vétérinaire.

5. L'Agence nationale du médicament vétérinaire : une autorité de police sanitaire

L'Anses est chargée de veiller à l'application de la réglementation relative aux médicaments vétérinaires dans les domaines qui lui sont conférés par le code de la santé publique. Elle est dotée pour cela d'un pouvoir d'évaluation scientifique, de contrôle et de décision.

Elle exerce cette compétence particulière via l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

Active au sein de plusieurs instances internationales, elle participe aux réflexions concernant la pharmacie vétérinaire

et contribue à l'élaboration de nombreux textes réglementaires et techniques, en ce domaine. Elle est notamment centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), participe aux travaux de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Enfin elle est membre du réseau des chefs d'agences européennes du médicament.

L'ANMV évalue

- Les dossiers nationaux et européens d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires.
- Les dossiers européens sur les limites maximales des résidus de médicaments vétérinaires acceptables dans les denrées animales.

Autorise

- La mise sur le marché des médicaments.
- Leurs essais cliniques.
- L'ouverture d'établissements pharmaceutiques d'exploitation, de fabrication, de distribution en gros, d'exportation et d'importation de médicaments vétérinaires :
 - l'importation de médicaments vétérinaires ;
 - l'utilisation à titre temporaire de médicaments autorisés ailleurs en Europe ou dans des pays tiers.

Surveille

- Le risque d'effets indésirables des médicaments.
- La qualité des médicaments.
- Le fonctionnement des établissements pharmaceutiques vétérinaires.
- La publicité pour les médicaments vétérinaires.
- L'importation et l'exportation de médicaments vétérinaires.

La pharmacovigilance vétérinaire consiste à surveiller le risque de survenue d'effets indésirables provoqués par des médicaments vétérinaires. L'ANMV recueille les informations concernant :

- l'efficacité des médicaments ;
- les conséquences des traitements médicamenteux en termes de résidus dans les denrées animales (validité du temps d'attente) ;
- leur impact sur l'environnement.

Elle prend également en compte les utilisations non conformes à la notice et à l'étiquetage des médicaments vétérinaires.

* Délai minimum entre l'administration d'un médicament et la mise sur le marché des denrées animales.

6. Antibiorésistance : les laboratoires de l'Anses impliqués

- Fougères

Le laboratoire de Fougères, qui réunit 65 personnes, contribue principalement à une meilleure connaissance:

- des bénéfices et des risques associés à l'utilisation des médicaments vétérinaires et des désinfectants par la filière agro-alimentaire ;
- des risques associés à des contaminants alimentaires.

Il concentre ses travaux sur :

- le dépistage des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale;
- l'efficacité antimicrobienne des antibiotiques et des désinfectants, et la résistance à ces produits ;
- l'évaluation de la toxicité génétique des contaminants alimentaires.

Laboratoire de référence pour les résidus de médicaments vétérinaires et la résistance aux antibiotiques, il participe au processus de surveillance et de contrôle de ces risques sanitaires. Participant à la normalisation des méthodes de détermination de l'efficacité des désinfectants, il contribue également à l'évaluation des produits biocides européens. Les données issues de ces travaux sont utiles à la bonne utilisation des médicaments vétérinaires et des produits d'hygiène antimicrobiens, en France et en Europe.

Par ses travaux de recherches en toxicologie, il apporte des données nécessaires aux processus d'évaluation de risques de contaminants et de résidus dans l'alimentation.

- Lyon

Réunissant plus de 75 personnes, le laboratoire de Lyon concourt principalement à l'amélioration de la santé des ruminants. Il est spécialisé dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), l'antibiorésistance, les mycoplasmoses et certaines affections virales (fièvre de la vallée du Rift) :

- il étudie les agents responsables des maladies majeures et émergentes
- il étudie les bactéries pathogènes des ruminants (résistance aux antibiotiques et virulence)
- il surveille l'apparition et la diffusion des maladies et analyse leurs causes
- laboratoire national de référence pour plusieurs maladies, il fournit un appui scientifique et technique pour le contrôle vétérinaire exercé par les autorités (validation de données et de méthodes d'analyse, formation des laboratoires de terrain, gestion des données d'épidémiosurveillance...).

Le laboratoire de Lyon comprend par ailleurs une unité dédiée à la surveillance et à l'étude des phénomènes de résistance des bio-agresseurs des végétaux aux produits phytosanitaires.

- Maisons-Alfort - Laboratoire de Sécurité des aliments

Ce laboratoire qui réunit 150 personnes, intervient sur les dangers biologiques et physico-chimiques pouvant affecter la sécurité sanitaire des aliments.

Il participe, dans son domaine d'intervention, à l'accomplissement des missions de référence, de recherche, de veille, d'épidémiologie et d'expertise scientifique et technique de l'Agence.

Le Laboratoire apporte à la décision publique une expertise scientifique à la fois généraliste sur la sécurité sanitaire des denrées alimentaires, mais aussi plus spécifique sur certaines filières de transformation (lait et produits laitiers en particulier).

Il intervient pour l'identification, la surveillance et l'analyse des risques des principaux dangers alimentaires :

les dangers microbiologiques liés aux matières premières, aux conditions de production et de préparation des denrées;

- les dangers physico-chimiques présents dans l'environnement ou générés par les procédés agro-industriels et que l'on peut retrouver dans les aliments.

Dans le cadre de ses missions de référence en antibiorésistance, il intervient pour la détermination des antibiogrammes (accréditation COFRAC), des concentrations minimales inhibitrices et dans l'identification moléculaire des mécanismes de résistance sur les souches de *Salmonella* et de *Staphylococcus aureus*.

Ces données sont exploitées dans le cadre du Réseau *Salmonella* et des plans de surveillance de la DGAI. Elles sont régulièrement communiquées au travers des bulletins et rapports du réseau *Salmonella*, du rapport FARM, dans les bulletins épidémiologiques conjoints Anses/DGAL/DGS. Des travaux de recherche concernant les mécanismes moléculaires de la résistance sont réalisés et publiés dans des revues scientifiques.

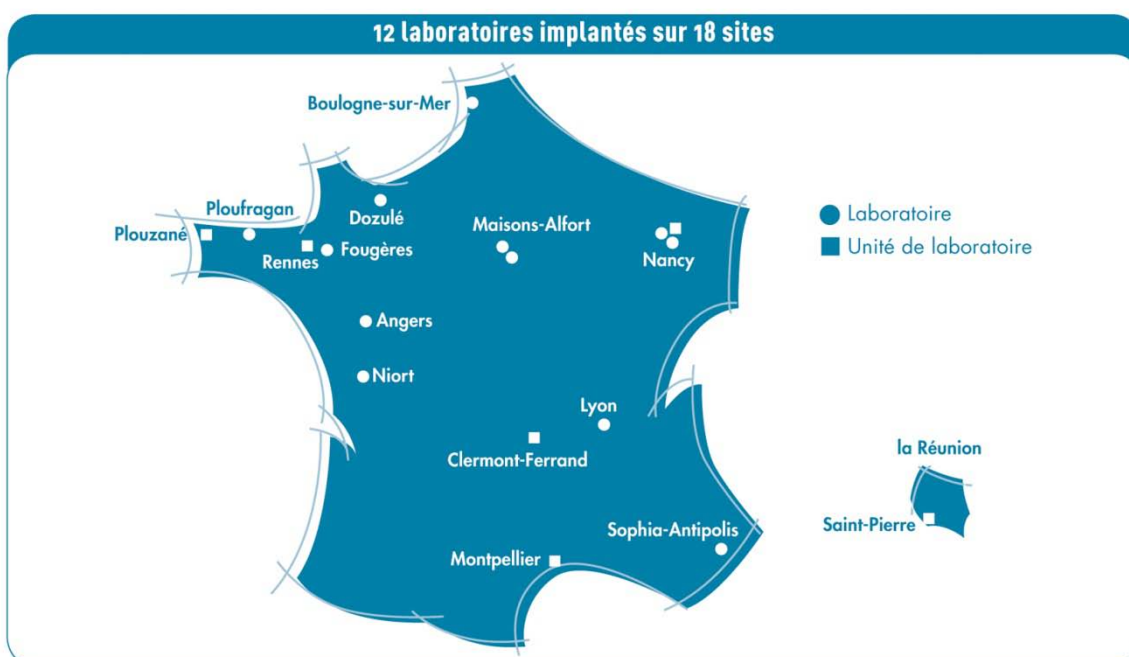
- Ploufragan-Plouzané

Le laboratoire réunit sur ses deux sites bretons plus de 200 personnes. Il est spécialisé dans les volailles, les porcs et les poissons d'élevage. Il concourt à l'amélioration de la santé et du bien-être des animaux ainsi qu'à la qualité sanitaire des denrées d'origine animale.

Ses principaux programmes de recherche portent sur :

- l'adaptation des méthodes statistiques en épidémiologie
- l'antibiorésistance et la pharmaco-épidémiologie
- le bien-être des volailles et des porcs
- les calicivirus du lapin et du lièvre
- les *Campylobacter*, *Salmonella*, *Listeria*, *Yersinia*
- l'immunologie et l'immunotoxicologie des poissons
- l'impact des polluants environnementaux sur les animaux
- l'influenza aviaire, la maladie de Gumboro et les métapneumoviroses aviaires
- l'influenza/syndromes grippaux chez le porc
- l'interaction flores digestives/bactéries pathogènes
- les interactions hôte/pathogène
- la modélisation des phénomènes infectieux
- la pathologie respiratoire enzootique du porc

- la parasitologie des volailles
- la pathologie virale des poissons
- les pestes porcines
- la vaccinologie/vectéurologie
- les maladies émergentes



Annexe :

Publications Anses liées à l'antibiorésistance

Publications liées à l'Antibiorésistance

2006 à 2011

Publications 2006-

Butaye, P., Michael, G.B., Schwarz, S., Barrett, T.J., Brisabois, A., White, D.G. 2006. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microbes Infect* 8, 1891-1897.

Cailhol, J., Lailier, R., Bouvet, P., La Vieille, S., Gauchard, F., Sanders, P., Brisabois, A. 2006. Trends in antimicrobial resistance phenotypes in non-typhoid *Salmonellae* from human and poultry origins in France. *Epidemiol. Infect.* 134, 171-178.

Cardinale E, Rose V, Perrier Gros Claude Jd, Tall F, Rivoal K, Mead Gc, Salvat G. 2006. Genetic characterisation and antibiotic resistance of *Campylobacter* spp. Isolated from poultry and human in Senegal. *J. Appl. Microbiol.* 100 (1) : 209-214.

Hasman H, Kempf I, Chidaine B, Cariolet R, Ersboll A K, Houe H, Bruun Hansen Hc, Aarestrup Fm, 2006. Copper resistance in *Enterococcus faecium*, mediated by the *tcxB* gene, is selected by supplementation of pig feed with copper sulfate. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 5784-5789.

Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Cloeckert A., Schwarz S., Madec J.-Y. (2006) Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58, 1, 13-17.

Le Carrou J, Laurentie M, Kobisch M, Gautier-Bouchardon Av, 2006. Persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in experimentally infected pigs after a marbofloxacin treatment, and detection of mutations in the *parC* gene. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 : 1959-1966.

Le Carrou J, Reinhardt Ak, Kempf I, Gautier-Bouchardon Av, 2006. Persistence of *Mycoplasma synoviae* in hens after two enrofloxacin treatments and detection of mutations in the *parC* gene. *Vet. Res.* 37, 1-24.

Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M And Madec JY, 2006. CTX-M-1 and CTX-M-15 type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28, 402-407. .

Moore Je, Barton Md, Blair Is, Corcoran D, Dooley Jsg, Fanning S, Kempf I, Lastovica Aj, Lowery Cj, Matsuda M, Mcdowell Da, McMahan A, Millar Bc, Rao Jr, Rooney Pj, Seal Bs, Snelling Wj, Tolba O, 2006. The epidemiology of antibiotic resistance in *Campylobacter*. *Microbes and Infection Emerging Antimicrobial Resistance Mechanisms in Zoonotic Food-borne pathogens Salmonella and Campylobacter*, in *Microbes and Infection.* 8, 1955-66.

Pringle M, Aarestrup F, Bergsjø B, Fossi M, Jouy E, Landen A, Mevius D, Perry K, Teale C, Thomson J, Skrzypczak T, Veldman K And Franklin A, 2006. Quality control ranges for antimicrobial susceptibility testing by broth dilution of the *Brachyspira hyodysenteriae* type strain (ATCC 27164). *Microbial Drug Resistance*, 12, 219-221.

Stevens, A., Kaboré, Y., Perrier-Gros-Claude, J.D., Millemann, Y., Brisabois, A., Catteau, M., Calvin, J.F., Dufour, B. 2006. Prevalence and antibiotic-resistance of *Salmonella* isolated from beef sampled from the slaughterhouse and from retailers in Dakar. *Int J Food Microbiol* 110, 178-186.

Publications 2007

Chauvin, C., C. Clement, M. Bruneau, and D. Pommeret. 2007. Time-patterns of antibiotic exposure in poultry production-A Markov chains exploratory study of nature and consequences. *Preventive Veterinary Medicine* 80:230-240.

Gallay, A., Prouzet-Mauleon, V., Kempf, I., Lehours, P., Labadi, L., Camou, C., Denis, M., De Valk, H., Desenclos, J.-C., and Megraud, F. (2007). Campylobacter antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France. *Emerg Infect Dis* 13, 259-266.

Girlich, D., Poirel, L., Carattoli, A., Kempf, I., Lartigue, M.-F., Bertini, A., and Nordmann, P. (2007). Extended-spectrum b-lactamase CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates from healthy poultry in France. *Appl Environ Microbiol* 73, 4681-4685.

Kayser, E., Morignat, E., Meunier, D., Madec, J. Y., Calavas, D., and Botrel, M. A. (2007). Investigation statistique des multirésistances aux antibiotiques chez des souches d'*Escherichia coli* isolées chez les bovins de 2002 à 2005. *Epidémiologie et santé animale* 52, 59-74.

Kempf, I. (2007). L'antibiorésistance de *Campylobacter* en filières avicole et porcine. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire - Elevages et santé* 5, 59-62.

Publications 2008

Aarestrup, F., Battisti, A., Bengtsson, B., Piriz Duran, S., Emborg, H.-D., Kahlmeter, G., Mevius, D., Regula, G., Sanders, P., Teale, C., *et al.* (2008). Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from food animals in the European Union. *Clin Microbiol Infect* 14, 522-533.

Chauvin, C., Querrec, M., Perot, A., Guillemot, D., and Sanders, P. (2008). Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 301-311.

Doublet, B., Douard, G., Targant, H., Meunier, D., Madec, J.-Y., and Cloeckaert, A. (2008). Antibiotic marker modifications of lambda Red and FLP helper plasmids, pKD46 and pCP20, for inactivation of chromosomal genes using PCR products in multidrug-resistant strains. *J Microbiol Methods* 75, 359-361.

Egorova, S., Timinouni, M., Demartin, M., Granier, S. A., Whichard, J. M., Sangal, V., Fabre, L., Delauné, A., Pardos, M., Millemann, Y., *et al.* (2008). Ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport, France. *Emerg Infect Dis* 14, 954-957.

Hendriksen, R. S., Mevius, D. J., Schroeter, A., Teale, C., Jouy, E., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., *et al.* (2008). Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002 - 2004: The ARBAO-II study. *Acta Vet Scand* 50.

Hendriksen, R. S., Mevius, D. J., Schroeter, A., Teale, C., Meunier, D., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., *et al.* (2008). Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002-2004. *Acta Vet Scand* 50.

Kempf, I., Hellard, G., Perrin-Guyomard, A., Gicquel-Bruneau, M., Sanders, P., and Leclercq, R. (2008). Prevalence of high-level vancomycin-resistant enterococci in French broilers and pigs. *Int J Antimicrob Agents* 32, 463-464.

Madec, J.-Y., Lazizzera, C., Chatre, P., Meunier, D., Martin, S., Lepage, G., Menard, M.-F., Lebreton, P., and Rambaud, T. (2008). Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol* 46, 1566-1567.

Moulin G., Cavalie P., Pellanne I., Chevance A., Laval A., Millemann Y., Colin P., Chauvin C., on behalf of the 'Antimicrobial Resistance' ad hoc Group of the French Food Safety Agency, 2008. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62, 617-625.

Peyrat, M. B., C. Soumet, P. Maris, and P. Sanders. 2008. Phenotypes and genotypes of campylobacter strains isolated after cleaning and disinfection in poultry slaughterhouses. *Veterinary Microbiology* 128:313-326.

Peyrat, M. B., C. Soumet, P. Maris, and P. Sanders. 2008. Recovery of *Campylobacter jejuni* from surfaces of poultry slaughterhouses after cleaning and disinfection procedures: Analysis of a potential source of carcass contamination. *International Journal of Food Microbiology* 124:188-194.

Vachée A., Varon E., Jouy E., Meunier D. ; pour le conseil scientifique de l'Onerba. 2008. Sensibilité aux antibiotiques chez les streptocoques et les entérocoques : données de l'Onerba. *Pathologie Biologie* 57:240-244.

Publications 2009

Arpin, C., Quentin, C., Grobost, F., Cambau, E., Robert, J., Dubois, V., Coulange, L., and André, C. (2009). Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 63, 1205-1214.

Botrel M.-A., Morignat E., Meunier D., Madec J.-Y. and Calavas D. (2009) Identifying antimicrobial multiresistance patterns of *Escherichia coli* sampled from diarrhoeic calves by cluster analysis techniques: a way to guide research on multiresistance mechanisms. *Zoonoses and Public Health*. 1-7

Chauvin, C., 2009, Impact of generic introduction on antimicrobial usages - A time-series analysis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32, 111-112

Chazel, M., Jouy, E., Meunier, D., Haenni, M., Gay, E., Calavas, D., and Madec, J. Y. (2009). Résapath: réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. *Bulletin épidémiologique* 34, 7-8.

Denis, M., Chidaine, B., Laisney, M.J., Kempf, I., Rivoal, K., Megraud, F., Fravallo, P., 2009. Comparison of genetic profiles of *Campylobacter* strains isolated from poultry, pig and *Campylobacter* human infections in Brittany, France. *Pathol Biol (Paris)* 57, 23-29.

Doublet, B., Granier, S. A., Robin, F., Bonnet, R., Fabre, L., Brisabois, A., Cloeckert, A., and Weill, F.-X. (2009). Novel plasmid-encoded ceftazidime-hydrolyzing CTX-M-53 extended-spectrum β -lactamase from *Salmonella enterica* serotypes Westhampton and Senftenberg. *Antimicrob Agents Chemother* 53, 1944-1951.

Elgroud, R., Zerdoumi, F., Benazzouz, M., Bouzitouna-Bentchouala, C., Granier, S.A., Fremy, S., Brisabois, A., Dufour, B., Millemann, Y. 2009. Characteristics of *Salmonella* contamination of broilers and slaughterhouses in the region of Constantine (Algeria). *Zoonoses and Public Health* 56, 84-93.

Faure, S., Perrin-Guyomard, A., Delmas, J. M., and Laurentie, M. (2009). Impact of therapeutic treatment with β -lactam on transfer of the blaCTX-M-9 resistance gene from *Salmonella enterica* serovar Virchow to *Escherichia coli* in gnotobiotic rats. *Appl Environ Microbiol* 75, 5523-5528.

Ferran, A. A., Kesteman, A. S., Toutain, P. L., and Bousquet-Mélou, A. (2009). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 53, 3384-3390.

Greko, C. (2009). Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 515-533.

Guillouzouic, A., Caroff, N., Dauvergne, S., Lepelletier, D., Perrin Guyomard, A., Kempf, I., Reynaud, A., and Corvec, S. (2009). MLST typing of *Escherichia coli* isolates overproducing AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 63, 1290-1292.

Haenni, M., Saras, E., Côté, P., Meunier, D., Martin, S., Lepage, G., Ménard, M. F., Lebreton, P., Rambaud, T., and Madec, J. Y. (2009). VanA in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus casseliflavus* detected in french cattle. *Foodborne Pathog Dis* 6, 1107-1111.

Kempf I, Zeitouni S. [The cost of antibiotic resistance: Analysis and consequences.]. *Pathol Biol* (Paris). 2009 Nov 24.

Kesteman, A. S., Ferran, A. A., Perrin-Guyomard, A., Laurentie, M., Sanders, P., Toutain, P. L., and Bousquet-Melou, A. (2009). Influence of inoculum size and dosing regimen on the selection of marbofloxacin resistant mutants in experimental rat *Klebsiella pneumoniae* lung infection. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 63.

Kesteman, A. S., Ferran, A. A., Perrin-Guyomard, A., Laurentie, M., Sanders, P., Toutain, P. L., and Bousquet-Mélou, A. (2009). Influence of inoculum size and marbofloxacin plasma exposure on the amplification of resistant subpopulations of *Klebsiella pneumoniae* in a rat lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 53, 4740-4748.

Madec, J. Y. (2009). Les méthodes d'évaluation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. *Bulletin des GTV* 49, 49-54.

Maurer, C., Meunier, D., and Madec, J.-Y. (2009). Shiga toxin Stx2 production is promoted by enrofloxacin in experimental in vitro-selected mutants of *Escherichia coli* O157:H7 resistant to fluoroquinolones. *Foodborne Pathog Dis* 6, 257-259.

Meunier D., Jouy E., Lazizzera C., Doublet B., Kobisch M., Cloeckaert A. and Madec J.-Y. 2010. Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and blaCMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *Journal of Medical Microbiology*, 59:467-471.

Sanders, P. (2009). Use of fluoroquinolones and development of resistance in France and Europe. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 52-53.

Publications 2010

Botrel M.-A., Haenni M., Morignat E., Sulpice P., Madec J.-Y. and Calavas D.. (2010) Distribution and Antimicrobial Resistance of Clinical and Subclinical Mastitis Pathogens in Dairy Cows in Rhône-Alpes, France. *Foodborne Pathogens and Diseases*, 7 (5): 479-487.

Châtre P., Haenni M., Meunier D., Botrel M.-A., Calavas D. and Madec J.-Y.. (2010) Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolated from Healthy Cattle between 2002 and 2006 in France. *Journal of Food Protection*, 73 (5): 825-831.

Cloeckaert, A., Praud, K., Lefevre, M., Doublet, B., Pardos, M., Granier, S.A., Brisabois, A., Weill, F.X. 2010. IncI1 plasmid carrying extended-spectrum-beta-lactamase gene blaCTX-M-1 in *Salmonella enterica* isolates from poultry and humans in France, 2003 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 54, 4484-4486.

Haenni M., L. Galofaro, M. Giddey, M. Ythier, P. Majcherczyk, P. Moreillon and J.-Y. Madec (2010). Penicillin-binding protein (PBP) genes in *Streptococcus uberis* presenting a decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54 (3): 1140-1145

Haenni M., Saras E. and Madec J.-Y. (2010) Demonstration of a shift towards penicillin G resistance in the *Streptococcus uberis* population. *The Journal of Microbiological Methods*, 59 (Pt 8): 993-995

- Haenni M., Targant H., Forest K., Sévin C., Tapprest J., Laugier C. and Madec J.-Y. (2010) Retrospective study of necropsy-associated coagulase-positive staphylococci in horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **22** (6): 953-956.
- Haenni M., Saras E., Bertin S., Leblond P., Madec J.-Y. and Payot S. (2010). Diversity and mobility of Integrative Conjugative Elements and link with antibioresistance in strains of *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* and *S. uberis* isolated from clinical mastitis in dairy cows. *Applied and Environmental Microbiology*, **76** (24): 7957-7965.
- Hocquet D., Plésiat P., Dehecq B., Mariotte P., Talon D., Bertrand X., conseil scientifique de l'ONERBA. (2010) Nationwide investigation of extended-spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in France. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. **54** (8):3512-5.
- Hopkins, K.L., Kirchner, M., Guerra, B., Granier, S.A., Lucarelli, C., Porrero, M.C., Jakubczak, A., Threlfall, E.J., Mevius, D.J. 2010. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain? *Euro Surveill* 15, 19580.
- Huehn, S., La Ragione, R.M., Anjum, M., Saunders, M., Woodward, M.J., Bunge, C., Helmuth, R., Hauser, E., Guerra, B., Beutlich, J., Brisabois, A., Peters, T., Svensson, L., Madajczak, G., Litrup, E., Imre, A., Herrera-Leon, S., Mevius, D., Newell, D.G., Malorny, B. 2010. Virulotyping and antimicrobial resistance typing of *Salmonella enterica* serovars relevant to human health in Europe. *Foodborne Pathog Dis* 7, 523-535.
- Kempf, I., Zeitouni, S., sous presse. The cost of antibiotic resistance: Analysis and consequences. Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences. *Pathologie Biologie* (sous presse)
- Meunier D., E. Jouy, C. Lazizzera, B. Doublet, M. Kobish, A. Cloeckert and J.-Y. Madec. (2010) Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and CMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *Journal of Medical Microbiology*, **59**: 467-471.
- Le Devendec, L., Boudier, A., Dheilily, A., Hellard, G., Kempf, I. Persistence and spread of qnr, ESBL and ampC resistance genes in the digestive tract of chickens. *Microbial Drug Resistance* (accepté)
- Catry, B., E. Van Duijkeren, M. C. Pomba, C. Greko, M. A. Moreno, S. Pyoralax, M. Ruzauskas, P. Sanders, E. J. Threlfall, F. Ungemach, K. Torneke, C. Munoz-Madero, and J. Torren-Edo. 2010. Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: Epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiology and Infection* **138**:626-644.
- Cerf, O., B. Carpentier, and P. Sanders. 2010. Tests for determining in-use concentrations of antibiotics and disinfectants are based on entirely different concepts: "Resistance" has different meanings. *International Journal of Food Microbiology* **136**:247-254.
- Faure, S., A. Perrin-Guyomard, J. M. Delmas, P. Chatre, and M. Laurentie. 2010. Transfer of plasmid-mediated CTX-M-9 from *Salmonella enterica* serotype virchow to Enterobacteriaceae in human flora-associated rats treated with cefixime. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **54**:164-169.
- Kesteman, A. S., A. Perrin-Guyomard, M. Laurentie, P. Sanders, P. L. Toutain, and A. Bousquet-Mélou. 2010. Emergence of resistant *Klebsiella pneumoniae* in the intestinal tract during successful treatment of *Klebsiella pneumoniae* lung infection in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **54**:2960-2964.

Ruimy, R., Brisabois, A., Bernede, C., Skurnik, D., Barnat, S., Arlet, G., Momcilovic, S., Elbaz, S., Moury, F., Vibet, M.A., Courvalin, P., Guillemot, D., Andremont, A., 2010, Organic and conventional fruits and vegetables contain equivalent counts of Gram-negative bacteria expressing resistance to antibacterial agents. *Environ Microbiol* 12, 608-615.

Sanders, P. 2010. Antimicrobial resistance of zoonotic bacteria: Current strategies in veterinary medicine. *Résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale: Actions en cours dans le secteur vétérinaire* **26**:930-935.

Targant H., Ponsin C., Brunet C., Doublet B., Cloeckaert A., Madec J.-Y. and Meunier D.. (2010) Multidrug resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolated from diseased cattle from 2002 to 2007. *Foodborne Pathogens and Disease*, **7** (4): 419-425.

Targant H., Doublet B., Aarestrup F.A., Cloeckaert A. and Madec J.-Y. (2010) IS6100-mediated genetic rearrangement within the complex class 1 integron In104 of the *Salmonella* genomic island 1 (2010). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **65** (7): 1543-1545.

Publications 2011

Andraud M, Chauvin C, Sanders P, Laurentie M., 2011. Pharmacodynamic modelling of in vitro activity of marbofloxacin against *E. coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, **55**, 756-761.

Andraud M., Rose N., Laurentie M., Sanders P., Le Roux A., Cariolet R., Chauvin C., Jouy E. 2011. Estimation of transmission parameters of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* strain between pigs in experimental conditions. *Veterinary Research*, **42**:44.

Bouzidi, N., Aoun, L., Dekhil, M., Granier, S.A., Poirel, L., Brisabois, A., Nordmann, P., Millemann, Y. 2011. Co-occurrence of aminoglycoside resistance gene *armA* in non-Typhi *Salmonella* isolates producing CTX-M-15 in Algeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **66**, 2180-2181.

Bouzidi, N., Aoun, L., Zeghdoudi, M., Bensouilah, M., Elgroud, R., Oucief, I., Granier, S.A., Brisabois, A., Desquillet, L., Millemann, Y. 2011. *Salmonella* contamination of laying-hen flocks in two regions of Algeria. *Food Research International*, epub ahead of print Jun 12.

Bugarel, M., Granier, S.A., Bonin, E., Vignaud, M.L., Roussel, S., Fach, P., Brisabois, A. 2011. Genetic diversity in monophasic (1,4,[5],12:i:- and 1,4,[5],12:-:1,2) and in non-motile (1,4,[5],12:-:-) variants of *Salmonella enterica* S. Typhimurium. *Food Research International*, epub ahead of print Jul 12.

Bugarel, M., Granier, S.A., Weill, F.X., Fach, P., Brisabois, A. 2011. A multiplex real-time PCR assay targeting virulence and resistance genes in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. *BMC Microbiology* **11**, 151.

Dheilly, A., Boudier, A., Le Devendec, L., Hellard, G., Kempf, I., 2011, Clinical and microbial efficacy of antimicrobial treatments of experimental avian colibacillosis. *Vet Microbiol* **149**, 422-429.

Dheilly, A., Le Devendec, L., Mourand, G., Boudier, A., Jouy, E., Kempf, I., in press, Resistance gene transfer during treatments of experimental avian colibacillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (in press).

Garcia-Migura, L., Sunde, M., Karlsmose, S., Veldman, K., Schroeter, A., Guerra, B., Granier, S.A., Perrin-Guyomard, A., Gicquel-Bruneau, M., Franco, A., Englund, S., Teale, C., Heiska, H., Clemente, L., Boerlin, P., Moreno, M.A., Daignault, D., Mevius, D., Hendriksen, R.S., Aarestrup, F.M. 2011.

Establishing Streptomycin Epidemiological Cut-Off Values for *Salmonella* and *Escherichia coli*. Microbial Drug Resistance, epub ahead of print Jul 12.

Granier, S.A., Hidalgo, L., San Millan, A., Escudero, J.A., Gutierrez, B., Brisabois, A., Gonzalez-Zorn, B. 2011. ArmA Methyltransferase in a Monophasic *Salmonella enterica* Isolate from Food. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55, 5262-5266.

Granier, S.A., Moubareck, C., Colaneri, C., Lemire, A., Roussel, S., Dao, T.T., Courvalin, P., Brisabois, A. 2011. Antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* isolates from food and the environment in France over a 10-year period. Applied and Environmental Microbiology 77, 2788-2790.

Haenni M., Saras E., Chaussière S., Treilles M. and Madec J.-Y. (2011). *ermB*-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus uberis* from bovine mastitis in France. *The Veterinary Journal*, **189**: 356-358.

Haenni M., Galafaro L., Ponsin C., Bes M., Laurent F. and Madec J.-Y. (2011) Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **66** (1): 216-225

Haenni M, P. Châtre, S. Boisset, A. Carricajo, M. Bes, F. Laurent, JY. Madec. (2011). Staphylococcal nasal carriage in calves: multi-resistant *S. sciuri* and immune evasion cluster (IEC) genes in methicillin-resistant *S. aureus* ST398. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **66** (8): 1927-1928.

Le Devendec, L., Boudier, A., Dheilly, A., Hellard, G., Kempf, I., 2011, Persistence and Spread of qnr, Extended-Spectrum Beta-Lactamase, and ampC Resistance Genes in the Digestive Tract of Chickens. *Microb Drug Resist* 17, 129-134.

Le Hello, S., Hendriksen, R.S., Doublet, B., Fisher, I., Nielsen, E.M., Whichard, J.M., Bouchrif, B., Fashae, K., Granier, S.A., Jourdan-Da Silva, N., Cloeckaert, A., Threlfall, E.J., Angulo, F.J., Aarestrup, F.M., Wain, J., Weill, F.X. 2011. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *Journal of Infectious Diseases* 204, 675-684.

Madec J.-Y., Doublet B., Ponsin C., Cloeckaert A. and Haenni M. (2011) Extended-spectrum beta-lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene carried on an Inc11 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **66** (4): 942-944.

Sakwinska O., Morisset D., Madec J.-Y., Waldvogel A., Moreillon P. and Haenni M.. (2011). Link between genotype and antimicrobial resistance in bovine-mastitis *Staphylococcus aureus*: comparison between Swiss and French isolates along the Rhône valley. *Applied and Environmental Microbiology*, **77** : 3428-3432

Sanders P., Bousquet-Melou A., Chauvin C., Toutain P.L., 2011. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. *INRA Productions Animales*, 24, 199-204.

Veldman, K., L. M. Cavaco, D. Mevius, A. Battisti, A. Franco, N. Botteldoorn, M. Bruneau, A. Perrin-Guyomard, T. Cerny, C. de Frutos Escobar, B. Guerra, A. Schroeter, M. Gutierrez, K. Hopkins, A. L. Myllyniemi, M. Sunde, D. Wasyl, and F. M. Aarestrup. 2011. International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **66**:1278-1286.

Zeitouni, S., Kempf, I., 2011, Fitness Cost of Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist* 17, 171-179.