

L'AGRICULTURE ET LA PRODUCTION ALIMENTAIRE ENTRAÎNENT L'ÉMERGENCE ET LA DISSÉMINATION MONDIALES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

PROFESSEURE ELLEN SILBERGELD, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, BLOOMBERG SCHOOL OF PUBLIC HEALTH, ÉTATS-UNIS ;
DR AWA AIDARA-KANE, COORDONNATRICE, ADVISORY GROUP ON INTERNATIONAL STUDIES OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE À L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (AGISAR-OMS), ET COORDINATRICE DE L'UNITÉ SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS ET ZOOSES, OMS, GENÈVE, ET **JENNIFER DAILEY**, DOCTORANTE EN SCIENCE ET INGÉNIERIE DES MATÉRIAUX, WHITING SCHOOL OF ENGINEERING, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, ÉTATS-UNIS



Toutes les utilisations d'antimicrobiens contribuent à l'émergence et à la dissémination de la résistance, par conséquent les interventions efficaces pour contrôler la résistance aux antimicrobiens (RAM) doivent s'intéresser à toute utilisation que ce soit dans les soins de santé ou dans l'agriculture.

Il a été amplement démontré que la RAM peut émerger et se transmettre de l'agriculture aux populations humaines. Les preuves en sont les premiers cas rapportés de résistance, l'augmentation de la RAM dans des isolats d'origine humaine après l'ajout d'antimicrobiens dans les aliments pour animaux, et la diminution de celle-ci suite à l'interdiction de ces ajouts, ainsi qu'une résistance associée aux premières utilisations de nouvelles molécules en agriculture avant même leur utilisation en médecine clinique chez l'être humain.

Si on considère l'amplification, les pratiques agricoles sont celles qui seraient les plus susceptibles de favoriser la transmission et la persistance de la RAM à l'intérieur du microbiome.

Toutes ces utilisations doivent être évaluées de manière intégrée, car l'agriculture et la santé humaine sont interconnectées, en particulier par la nourriture.

En conséquence de quoi, les tentatives de contrôler et d'estimer séparément le risque attribuable à chaque source sont potentiellement erronées, voire impossibles.

Le débat sur l'importance de l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture comme facteur de RAM a commencé dès les premiers rapports de pharmaco-résistance en milieu agricole, coïncidant avec les premiers cas de pharmaco-résistance en milieu clinique.

Afin d'aller de l'avant dans l'élaboration de programmes concertés aux niveaux local, national et mondial pour répondre à la crise de la RAM, il faut examiner les connaissances scientifiques de pointe en microbiologie moléculaire ainsi que l'état de la science sur la sélection et la dissémination de la RAM.

Il y a très peu de différences entre les conditions d'utilisation des antimicrobiens dans l'agriculture et dans les soins de santé en termes de facteurs d'apparition de résistances.

Ce n'est pas surprenant : bon nombre de conditions dans

lesquelles les antimicrobiens sont utilisés dans la production d'animaux d'élevage – surpeuplement, manque d'hygiène, administration de médicaments sans information sur les agents pathogènes cibles ou la sensibilité aux antimicrobiens, absence de traitement des déchets avant de les décharger dans l'environnement – sont les mêmes que les facteurs de risque que nous rencontrons depuis longtemps, entraînant de la RAM dans les établissements de soins de santé.

Cependant, contrairement aux soins de santé, il existe peu de programmes ou de réglementations pour améliorer ces conditions.

D'autres conditions d'utilisation des antimicrobiens sont spécifiques à l'agriculture, et plus courantes – expositions sous-thérapeutiques (en dessous de la CMI, la Concentration

minimale inhibitrice); durée prolongée de dosage ; co-expositions à de multiples antimicrobiens administrés dans les aliments du bétail, absence de contrôle infectieux ainsi qu'une biosécurité et un bioconfinement incomplets tout au long de la chaîne de production alimentaire (1).

Ces conditions amplifient la dissémination et la persistance de la RAM, y compris vis-à-vis des souches pathogènes zoonotiques multirésistantes et contribuent finalement à l'alimentation des principaux réservoirs de gènes RAM dans les intestins des animaux et dans l'environnement.

Massivement, le chemin qui relie la production d'animaux de rente à l'environnement, est celui qui passe par l'élimination des déchets biologiques non traités provenant des fermes et des usines de transformation. En plus des pathogènes RAM et des gènes de résistance, ces déchets contiennent des antimicrobiens non métabolisés et des aliments pour animaux contenant des antimicrobiens. En conséquence, les sols, les sédiments et les eaux de surface dans les zones agricoles sont contaminés par des gènes RAM, des antimicrobiens et des bactéries RAM.

Ces microbiomes environnementaux sont les réservoirs ultimes de RAM (y compris les résistomes ou les ressources pangénomiques microbiennes pour la résistance et les mobilomes ou encore les ressources pour les transferts de gènes entre microbes) (2).

Mécanismes de la RAM

Les antimicrobiens sont des produits naturels et la RAM existe depuis des milliards d'années dans et entre les communautés microbiennes en tant que « armes biologiques » utilisés par les microbes dans le cadre d'une compétition pour les nutriments et l'espace. Ce combat a entraîné une pression de survie face à ces attaques au travers de processus évolutifs qui sélectionnent des traits et gènes conférant une résistance à ces toxines naturelles. Les pressions liées aux utilisations humaines des antimicrobiens sont, elles, très récentes, faisant suite non seulement à leur découverte et à leur isolement, mais aussi au développement de la production de masse dans les années 1940 et à leur commercialisation dans la médecine clinique et l'agriculture.

Au cours des premières années qui ont suivi la découverte et la production d'antimicrobiens, cette préhistoire de la RAM était en grande partie inconnue. En conséquence, on pensait généralement que la RAM dépendait uniquement de l'évolution et de ses mécanismes pour l'émergence de la résistance aux antibiotiques. Celle-ci étant un processus aléatoire, fortement dépendant des taux de croissance des populations bactériennes.

Les études sur la réponse bactérienne face à la pression antimicrobienne ont identifié un mécanisme supplémentaire indépendant du taux de croissance et de la mutation génétique qui impliquait des transferts horizontaux de gènes de résistance

chez les bactéries (3).

Ultérieurement, des recherches ont démontré que ces gènes transférés horizontalement pouvaient être incorporés dans le génome de la cellule receveuse, et que la cellule était capable de synthétiser des cibles protéiques de médicaments modifiés de telle sorte que ces cibles devenaient résistantes aux mêmes médicaments.

Nous reconnaissons aujourd'hui que le Transfert horizontal de gène (THG), plutôt que la mutation, comme principal mode par lequel les bactéries répondent à la pression antimicrobienne via de multiples mécanismes incluant la conjugaison ou l'échange direct par contact cellule : cellule, la transformation ou incorporation d'ADN nu de l'environnement extracellulaire et la transduction ou transfert horizontal de gène (4).

Parce que le THG ne dépend pas des événements aléatoires de l'adaptation évolutive, la théorie du « coût de la résistance » ne s'applique pas. Cette théorie soutient qu'en l'absence d'un stress tel que les antimicrobiens, la population microbienne redevient de type « sauvage » puisque la présence de la mutation génique doit exercer un certain coût en termes d'énergie ou de taux de reproduction (5).

Le rôle dominant du THG explique pourquoi la RAM peut persister après l'élimination des pressions médicamenteuses. Le THG transfère également des gènes de résistance individuels ainsi que des cassettes géniques qui codent pour la co-résistance et la co-sélection de la résistance au sein des communautés microbiennes et entre elles.

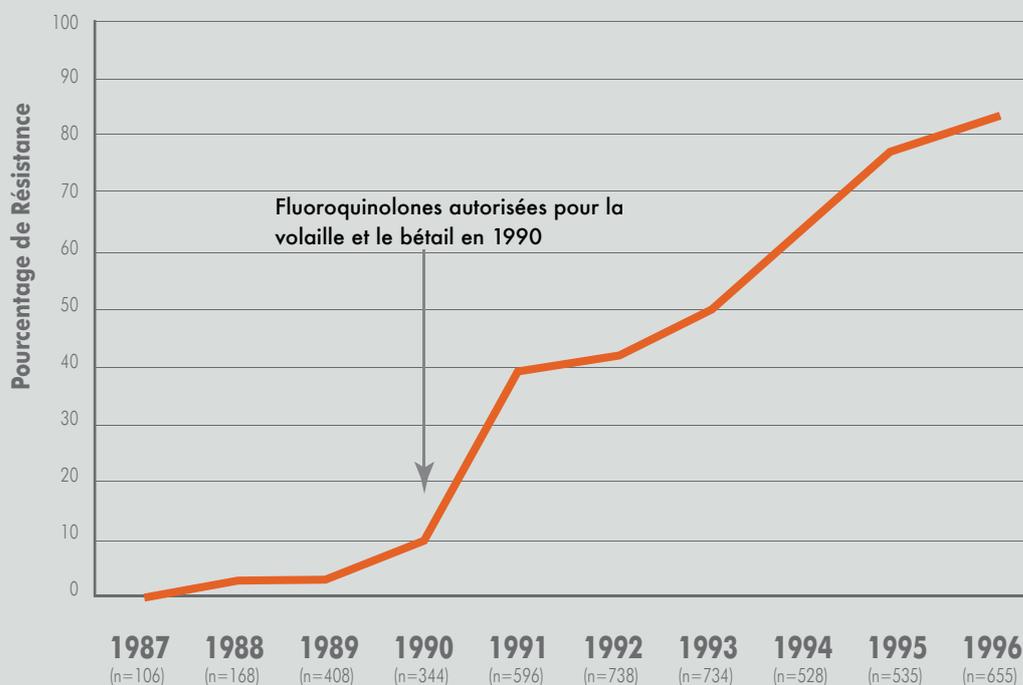
Nous avons encore d'importantes lacunes dans notre connaissance des mécanismes de la RAM. Beaucoup d'entre elles introduisent des biais tendant à sous-estimer le problème. Par exemple, nous continuons à nous concentrer sur l'examen de la RAM dans les bactéries pathogènes, une définition pertinente pour la santé humaine, mais pas nécessairement pour les réseaux d'échange de gènes dans le monde microbien ou le microbiome, y compris les souches commensales.

Dans l'environnement et les intestins des animaux, la plupart des résistomes sont présents dans les souches commensales (6,7). En général, nous définissons phénotypiquement la résistance, c'est-à-dire par la réponse des cultures bactériennes à la provocation antimicrobienne in vitro. Nous n'évaluons pas la présence de gènes de résistance dans des souches bactériennes spécifiques ou dans la communauté microbienne (ou microbiome). En termes de compréhension et de contrôle de la RAM, nous devons évaluer l'intégralité du résistome et du mobilome (2).

Conditions d'utilisation des antimicrobiens en agriculture comme facteurs de risque d'émergence et de dissémination

La production d'animaux de rente a été identifiée comme une

Figure 1: Tendances de la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones dans les isolats cliniques de *Campylobacter jejuni*, en Espagne, examinées pour la résistance de 1987 à 1996. Avant approbation des fluoroquinolones dans la production avicole et animale, la résistance était relativement rare (< 10%); après approbation, la prévalence de la résistance a augmenté rapidement. Ces données et des données similaires sont discutées par Angulo et al, 2004



source d'infections chez l'être humain, infections virulentes et résistantes aux médicaments, ce dès les premières études sur les agriculteurs par Williams Smith (8).

Nous devons comprendre et reconnaître les similitudes et les différences dans l'utilisation des antimicrobiens dans l'agriculture et les soins de santé. Dans l'ensemble, le facteur de risque le plus important à l'origine de l'émergence de la RAM, quel que soit le contexte, est le volume de consommation de médicaments, comme l'a reconnu Fleming dans son discours de Prix Nobel (9). Les données empiriques étayent ce constat en ce qui concerne les utilisations cliniques et agricoles dans des études d'utilisations et d'interdictions (10). Dans de nombreux pays, la plus grande utilisation de nombreux antimicrobiens (antibiotiques) existe dans l'agriculture et non dans la médecine (11).

La réponse du microbiome à la pression antimicrobienne est déterminée par les caractéristiques de l'exposition aux antimicrobiens, qui diffèrent souvent entre agriculture et soins de santé chez l'être humain. Les expositions sous-thérapeutiques, courantes dans la production d'animaux de rente, sont particulièrement efficaces en tant que facteurs de sélection de la RAM en favorisant la division cellulaire et la mutation ainsi que le transfert horizontal des gènes de résistance. L'usage d'antimicrobiens à faible dose continu ou prolongé augmente les résistomes dans les hôtes et l'environnement.

La pression multi-médicamenteuse, également courante

dans la production d'animaux de rente, pour la viande, favorise l'émergence et la dissémination de la multirésistance aux traitements par le biais de transferts horizontaux de plusieurs gènes de résistance (12).

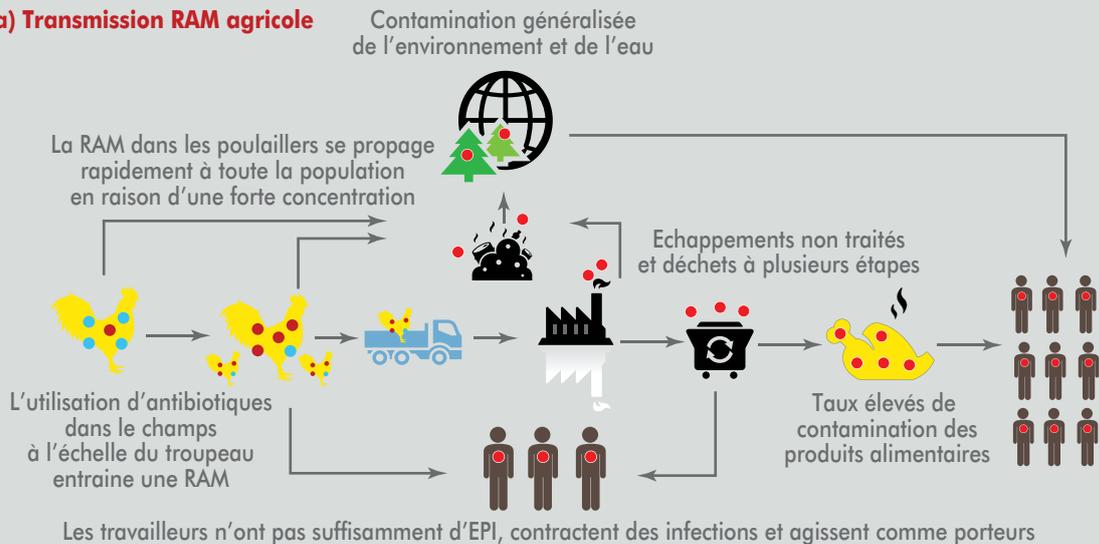
D'autres pratiques et politiques agricoles ont également contribué à l'érosion de l'efficacité antimicrobienne en médecine, notamment l'approbation de nouveaux antimicrobiens à usage agricole avant même leur homologation en médecine clinique (13,14,15) ainsi que l'autorisation de médicaments utiles en soins cliniques chez l'être humain pour un usage agricole, augmentant considérablement de fait le volume global d'utilisation des antimicrobiens. Des études menées dans de nombreux pays ont démontré une forte augmentation de la prévalence de la résistance aux quinolones dans les isolats humains de *Campylobacter* après l'approbation de l'enrofloxacin, un médicament à base de quinolone, pour l'alimentation des volailles (16).

Dissémination

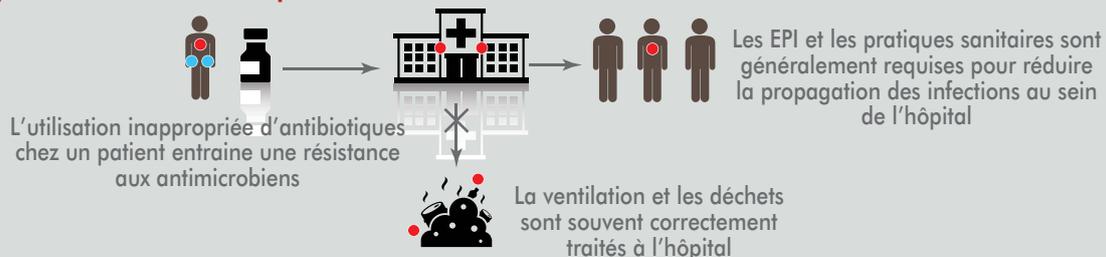
Le facteur de risque le plus important en termes de dissémination de la RAM d'un animal à un être humain est la chaîne alimentaire. Nous reconnaissons l'importance que peuvent avoir les produits alimentaires provenant des animaux, mais une autre voie de dissémination importante, et souvent négligée, réside dans l'environnement des cultures vivrières consommées par les humains. Des exemples ont concerné

Figure 2: Amplification de la transmission de la RAM dans l'agriculture et les soins de santé. Dans l'agriculture, de plus grands volumes d'antimicrobiens sont utilisés comparativement aux soins de santé, et un plus grand nombre d'animaux dans des poulaillers sont exposés aux antimicrobiens comparativement aux humains dans les hôpitaux ou les établissements de santé. Les expositions continues à des mélanges d'antimicrobiens sont de plus longue durée en agriculture. Des conditions de stress et une mauvaise hygiène favorisent la propagation des infections à l'intérieur des troupeaux et entre eux. En revanche, la rencontre clinique est habituellement une rencontre entre deux personnes ou parfois entre une personne et des groupes à risque d'infection. Le traitement comporte habituellement un ou deux médicaments à la fois pour une durée habituellement inférieure à un mois. Dans les poulaillers, on fournit rarement aux travailleurs des équipements de protection individuelle (EPI) efficaces pour prévenir l'infection ou le portage (sauf dans les cas rares comme l'IAHP). La bioconfinement des agents pathogènes est très incomplet. Dans le secteur des soins de santé, les travailleurs reçoivent de l'équipement pour réduire les expositions personnelles et les pratiques de travail sont nécessaires pour réduire la propagation des agents pathogènes parmi les patients et d'autres personnes dans les hôpitaux. Les déchets hospitaliers sont généralement traités par incinération ou traitement des eaux usées. En agriculture, il n'y a pas de traitement des déchets animaux avant leur élimination ou leur utilisation comme fumier dans les systèmes ouverts. Dans l'agriculture, les animaux sont transportés vers les abattoirs et les usines de transformation dans des caisses ouvertes. Les méthodes de désinfection après l'abattage et avant la transformation sont également inefficaces, de sorte que les carcasses d'animaux sont contaminées pendant la transformation. Après transformation, les produits alimentaires de consommation ne sont pas testés pour le transport d'agents pathogènes, ce qui entraîne des taux élevés de contamination par des agents pathogènes et d'exposition des consommateurs

a) Transmission RAM agricole



b) Transmission RAM à l'hôpital



des cultures cultivées avec déchets d'animaux (comme dans la production biologique) ou cultivées via l'irrigation par des sources d'eau de surface contaminées par le ruissellement provenant de l'élimination des déchets animaux. La production d'animaux destinés à l'alimentation est un processus en plusieurs étapes qui amplifie la prévalence de la résistance et les opportunités de dissémination parmi les animaux et les populations humaines (17). Ceci est illustré figure 2, en ce qui concerne l'agriculture (a) et les hôpitaux (b).

Conditions d'utilisation des antimicrobiens en agriculture

Les conditions d'utilisation des antimicrobiens en agriculture

incluent les principaux facteurs de résistance et de dissémination: grands volumes d'utilisation d'antimicrobiens, expositions sous-thérapeutiques et prolongées de microbiomes intestinaux des animaux, co-expositions à des mélanges médicamenteux et autres agents dans les aliments (y compris les métaux), mouvement international des animaux et produits alimentaires, méthodes de production dans l'agriculture, exposition des travailleurs et autres biotes. Des pathogènes zoonotiques RAM et des gènes RAM ont été détectés chez les animaux destinés à l'alimentation et leurs déchets, dans les carcasses et les produits alimentaires de consommation, ainsi que dans l'air et les eaux usées des points de vente tels que les marchés humides. Parmi ces pathogènes,

il existe une abondante littérature sur la présence dans tous ces milieux de souches de *Staphylococcus aureus*, d'*Escherichia coli*, d'*Enterococcus faecalis* et d'une gamme de pathogènes à Gram négatif (18,19).

Le β -lactamase à spectre étendu (BLSE+) chez les *Enterobacteriaceae* est un exemple de l'importance d'une perspective intégrée unissant agriculture, nourriture et environnement. Des souches de BLSE+ de nombreuses bactéries hautement pathogènes ont été signalées dans le monde entier en Amérique, en Europe, en Asie-Pacifique et en Afrique (20). Des souches productrices de carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae*, d'*Escherichia coli*, de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Acinetobacter baumannii* et d'autres pathogènes sont également de plus en plus signalées dans des isolats de populations humaines. Presque aussitôt que de nouveaux antimicrobiens à base de β -lactame à spectre étendu ont été mis au point et approuvés pour une utilisation dans les soins de santé, leur utilisation dans la production d'animaux destinés à l'alimentation a également été autorisée, ce dans de nombreux pays (21). Il n'est pas surprenant que des rapports sur de nouvelles souches de BLSE+ soient également rapidement rapportés à la fois au niveau des soins de santé et de l'agriculture. Bien que les carbapénèmes ne soient généralement pas homologués pour l'agriculture, les gènes de la carbapénémase sont présents dans les bactéries transportées par les animaux destinés à l'alimentation et autres biotes, probablement en raison de l'utilisation excessive de céphalosporines à spectre étendu (22). Ces médicaments sont utilisés sans approbation officielle dans d'autres régions. Une étude récente sur les petits exploitants au Pérou faisait état de la résistance aux céphalosporines et à de nombreux autres antimicrobiens dans les isolats d'*E. Coli* provenant de volailles et d'agriculteurs (23).

Nous reconnaissons que la contamination de la chaîne alimentaire est un élément crucial de la dissémination généralisée des agents pathogènes résistants de l'agriculture aux populations humaines. Pour cette raison, il existe des programmes nationaux de surveillance de la présence de pathogènes zoonotiques et de souches RAM dans les produits alimentaires. Il y a en revanche moins de programmes de rapports sur l'utilisation des antimicrobiens en agriculture. Très peu d'entre eux sont systématiques et la plupart n'incluent pas les céphalosporines. Cependant, l'environnement est également important en tant que réservoir de gènes de résistance principalement au travers des rejets durant les étapes de la production alimentaire et l'élimination des déchets animaux non traités sur sol. Malgré l'importance évidente de l'environnement pour contenir la RAM, il n'existe aucun système de surveillance environnementale de la RAM, de sorte que nous ne pouvons évaluer pleinement l'ampleur actuelle de ces voies d'exposition. Des études menées dans plusieurs régions ont

signalé des augmentations récentes de la présence de gènes BLSE et de la résistance aux agents pathogènes provenant de volailles et autres animaux destinés à l'alimentation, ainsi que de produits alimentaires et d'animaux abattus et transformés (24). En sus, de plus en plus, la résistance aux BLSE est couplée à d'autres déterminants de résistance, y compris les cystines, conditionnées dans des cassettes de gènes transférables.

Mouvement entre agriculture et soins de santé

Le problème le plus important pour résoudre le débat continu sur l'importance relative de l'agriculture et des soins chez l'être humain, comme sources de RAM, réside dans le fait d'admettre que ces deux secteurs sont inter-dépendants. Les mêmes voies – la nourriture et l'environnement – sont communes à la fois aux soins de santé et à l'agriculture, puisque la nourriture et les personnes se déplacent entre ces environnements. Il n'y a pas de véritables barrières dans le mouvement des mêmes souches de pathogènes RAM entre l'agriculture et les soins de santé. Ce mouvement va dans les deux sens comme le montre une histoire génomique bien annotée de la transmission croisée de souches dites « d'élevage » de SARM (ST398) de l'être humain à l'animal et de l'animal à l'être humain (25). Ces interactions rendent difficile, voire impossible, de définir et de quantifier la proportion de risques de RAM attribuable à l'agriculture et celle attribuable aux soins chez l'être humain.

Conclusions

La preuve est suffisamment faite que l'utilisation agricole des antimicrobiens est principalement responsable de l'exposition des populations humaines aux ESBL+ *Entérobactériacées* et aux autres pathogènes zoonotiques résistants aux antimicrobiens.

Les réservoirs de gènes RAM se trouvent dans les intestins de l'hôte animal et humain, dans les déchets animaux, et dans l'environnement dans lequel sont rejetés, sans prétraitement ni surveillance, les déchets des bâtiments de confinement des animaux d'élevage.

Les mécanismes moléculaires responsables de l'émergence et de la dissémination de la RAM en agriculture impliquent des conditions qui sont connues pour favoriser la sélection de la résistance via la stimulation de mécanismes à la fois évolutifs et non-évolutifs.

Ce sont en grande partie les mêmes conditions qui ont longtemps été reconnues comme facteurs de risque majeurs pour la RAM dans le soin chez l'être humain. Contrairement aux soins de santé, il n'existe aucun programme en vue d'améliorer ces conditions dans l'agriculture. Les autres conditions d'utilisation des antimicrobiens dans l'agriculture – expositions aux sous-CIM ; traitement de longue durée ; médicaments multiples administrés dans les aliments du bétail, manque de gestion des déchets et manquement à la biosécurité et au bioconfinement,

favorisent l'émergence, la persistance et la dissémination de la RAM, y compris les phénotypes MDR.

Une grande partie du débat concernant ce sujet est mis de côté. En raison de l'interdépendance de l'agriculture et des populations humaines, il est peu probable qu'il soit possible d'estimer le risque attribuable aux sources agricoles et non agricoles de la RAM. Nous devrions être davantage préoccupés par le fait que nos informations sur les sources et la prévalence de la résistance RAM soit faussées, en effet, nos connaissances, tant sur les milieux autres que les soins de santé que sur la résistance dans les organismes non-pathogènes, sont presque inexistantes.

Améliorer la surveillance et le contrôle de l'agriculture (y compris des aliments, des travailleurs agricoles, des abattoirs et des usines de transformation) ainsi que de l'environnement, est essentiel pour identifier les points clés où opérer une détection précoce, ainsi que pour intervenir sur l'utilisation des antimicrobiens en milieu agricole, dans le cadre du Plan d'action mondial RAM de l'OMS.

Cela ne doit pour autant pas faire oublier l'importance d'assurer une utilisation prudente des antimicrobiens dans les soins chez l'être humain. Cet article démontre l'importance de développer des directives et des programmes qui étendent et intègrent les résultats sur tous les usages et abus des antimicrobiens. ■

Soutien : La recherche du laboratoire du Dr Silbergeld sur ce sujet a été soutenue par les National Institutes of Health (NIH) et les Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis, ainsi que par le Pew Charitable Trust. Les auteurs remercient les nombreux étudiants et collègues de Johns Hopkins et du monde entier pour leurs contributions à cette recherche, ainsi que les membres du Groupe consultatif sur les études internationales de la RAM (OMS) pour leurs idées.

Professeure Ellen Silbergeld, PhD, Ingénieure en sciences de l'environnement, est Professeure en sciences de la santé environnementale, en épidémiologie et en politiques et gestion de la santé à l'École de Santé publique Johns Hopkins Bloomberg. En 1993, elle reçoit une « bourse des génies » MacArthur. En 2016, elle a écrit un livre « Chickenizing Farms and Food » prenant pour thème l'histoire de l'industrialisation de l'agriculture aux États-Unis et appelant à l'amélioration des conditions de travail de ce secteur. Elle est membre du Groupe consultatif de l'OMS sur la Surveillance intégrée de la Résistance aux antimicrobiens (AGISAR).

Dr Awa Aidara-Kane, Maîtrise universitaire ès sciences, Doctorat, participe aux activités de renforcement des capacités du Réseau mondial de surveillance des infections d'origine alimentaires (GFN) et dirige les activités de l'Organisation mondiale de la Santé

Encadré 1: Lignes directrices de l'OMS pour l'utilisation chez les animaux de rente destinés à l'alimentation humaine des antimicrobiens importants pour la médecine humaine

Novembre 2017

« Des preuves scientifiques démontrent clairement que la surutilisation des antibiotiques chez l'animal peut contribuer à l'émergence de résistances aux antibiotiques » déclare l'OMS qui publie, le 7 novembre 2017, ses Lignes Directrices.

Extraits :

Recommandations

1. L'OMS recommande une réduction globale de l'utilisation chez les animaux de rente de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.
2. L'OMS recommande de restreindre complètement chez les animaux de rente l'utilisation comme promoteurs de croissance de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.
3. L'OMS recommande de restreindre complètement l'utilisation de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical pour prévenir chez les animaux de rente la survenue de maladies infectieuses non encore cliniquement diagnostiquées.*
4. L'OMS suggère de ne pas utiliser d'antimicrobiens classés comme d'importance critique en médecine humaine pour endiguer la dissémination d'une maladie infectieuse diagnostiquée cliniquement parmi un groupe d'animaux de rente. L'OMS suggère aussi de ne pas utiliser d'antimicrobiens classés comme d'importance critique et les plus prioritaires en médecine humaine pour traiter les animaux de rente présentant une maladie infectieuse cliniquement diagnostiquée.**

Considérations particulières :

*Sur la base des conseils d'un vétérinaire professionnel, connaissant les antécédents de maladie dans le troupeau, ces usages peuvent être autorisés s'il existe un risque important que les animaux contractent une maladie infectieuse particulière.

**Sur la base des conseils d'un vétérinaire professionnel, ces usages peuvent être autorisés si aucun autre médicament n'est disponible pour traiter les animaux infectés ou pour prévenir la dissémination de la maladie diagnostiquée au sein de groupes d'animaux.

Déclarations relatives aux bonnes pratiques

1. Toute nouvelle classe ou nouvelle association d'antimicrobiens mise au point pour être utilisée chez l'être humain sera considérée comme d'une importance critique pour la médecine humaine en l'absence de catégorisation différente par l'OMS.
2. Les antimicrobiens importants sur le plan médical qui ne sont pas employés actuellement dans la production alimentaire ne devront pas l'être non plus dans l'avenir, et notamment pas chez les animaux de rente ou sur les végétaux.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259398/1/WHO-NMH-FOS-FZD-17.5-fre.pdf?ua=1>

(OMS) sur la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens. Elle est coordonnatrice du Groupe consultatif de l'OMS sur la Surveillance intégrée de la Résistance aux antimicrobiens (OMS-AGISAR) et du point focal de l'OMS concernant les activités tripartites FAO/

OIE/OMS sur la RAM. Elle dirige également le groupe de travail OMS « Une seule santé » pour la mise en œuvre du Plan d'Action mondial contre la RAM. Avant de rejoindre l'OMS en 2002, elle a été Professeure associée de bactériologie et de virologie au Sénégal de 1984 à 1990 et Chercheur à l'Institut Pasteur de Dakar de 1985 à 2002. Au sein de l'Institut Pasteur, elle était Directrice du Laboratoire de recherche en bactériologie et Directrice du Laboratoire d'hygiène alimentaire et de l'environnement. Son domaine de recherche comprenait la caractérisation des facteurs de virulence et des déterminants de la résistance aux antimicrobiens chez les pathogènes entériques et d'origine alimentaire. Elle est titulaire d'une maîtrise en technologie alimentaire et d'un doctorat en microbiologie

de l'Université de technologie de Compiègne, en France.

Jennifer Dailey, Licence, Maîtrise, prépare un doctorat en science et génie des matériaux à la Whiting School of Engineering de l'Université Johns Hopkins. Ses recherches portent sur l'amélioration de la sécurité alimentaire grâce à la création de biocapteurs améliorés basés sur des dispositifs électroniques organiques et des polymères réactifs au pH. Elle s'intéresse également aux capteurs de vapeur sur les lieux de soins afin d'aider au suivi des polluants environnementaux. Elle a obtenu sa Licence en physique à l'Université de Pennsylvanie en 2012 et sa maîtrise en sciences et génie des matériaux à Johns Hopkins en 2015.

Références bibliographiques

- Leibler JH, Dalton K, Pekosz A, Gray GC, Silbergeld EK. Epizootics in Industrial Livestock Production: Preventable Gaps in Biosecurity and Biocontainment. *Zoonoses Public Health*. 2016 64: 137-145
- Gillings MR. Evolutionary consequences of antibiotic use for resistance, mobilome, and microbial pathogens. 2013 *Front Microbiol* 4:4
- Tatum EL and Lederberg J. Gene recombination in the bacterium *Escherichia coli* 1947 *J Bacteriol*. 1947 53(6):673-84.
- Von Wintersdorff CJH, Penders J, van Niekerk JM et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. 2016 *Front Microbiol* 7:173
- Levin BR, Concepcion-Acevedo, and Udekwu KI. Persistence: a copacetic and parsimonious hypothesis for the existence of on-inherited resistance to antibiotics. 2014 *Curr Opin Microbiol* 18-21.
- Shtertzer N and Mizrahi I. The animal gut as a melting pot for horizontal gene transfer. 2015 *Can. J. Microbiol.* 63: 603-605
- Ravi A, Avershina E, Foley SL et al. The commensal infant gut meta-mobilome as a potential reservoir for persistent multidrug resistance integrons. 2015 *Nature Scientific Rep* 5:15317
- Williams Smith H and Crabb WE. The effect of diets containing tetracyclines and penicillin on the staphylococcus aureus flora of the nose and skin of pigs and chickens and their human attendants. 1960 *J Pathol Bacteriol* 79: 343
- Fleming, Alexander - Banquet Speech. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 2 Apr 2017. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-speech.html
- Hammerum AW, Heuer OE, Emborg H D et al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. 2007. *Emerg Infect Dis* 13: 1632-9.
- Van Boeckel TP, Brown C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. 2015 *PNAS* 112: 5649-4654.
- ter Kuile BH, Kraupner N, and Brul S. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. 2016 *FEMS Microbiol Let* 363: fnw210
- Smith DL, Harris AD, Johnson JA, Silbergeld EK, Morris JG Jr. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Apr 30;99(9):6434-9
- Kieke AL, Borchardt MA, Kieke BA, et al. Use of streptogramin growth promoters in poultry and isolation of streptogramin-resistant *Enterococcus faecium* from humans. 2006 *J Infect Dis* 194: 1200-1208.
- Wittum TE. The challenge of regulating agricultural ceftiofur use to slow the emergence of resistance to extended spectrum cephalosporins. 2012 *AEM* 28: 7819-7821
- Angulo FJ, Baker NL, Olsen SJ et al. Antimicrobial use in agriculture: controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. 2004 *Sem Ped Infect Dis* 15:78-85
- Berendonk TU, Monaia CM, Merlin C, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. 2015 *Nature Reviews* 13: 310
- Silbergeld EK, Davis M, Leibler JH, Peterson AE. One reservoir: redefining the community origins of antimicrobial-resistant infections. 2008 *Med Clin North Am*. 92:1391-407
- Skurnik D, Clermont O, Guillard T, et al. Emergence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* of animal origin spreading in humans. 2015 *Mol Biol Evol* 33: 898-914.
- Molton J, Tambyah PA, Aug BSP et al. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. 2013 *Clin Infect Dis* 56: 1310
- Greko C [for the Scientific Advisory Group on Antimicrobials for Medicinal Products and Veterinary Use]. Reflection paper on the use third and fourth-generation cephalosporins in food producing animals in the European Union. 2009 *J Vet Pharmacol Therap* 32:515-533.
- Mollenkopf DF, Stuff JW, Mathys DA et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae recovered from the environment of a swine farrow-to-finish operation in the US. 2016 *Antimicrob Agents Chemother* 61(2). pii: e01298-16
- Braykov NP, Eisenberg JNS, Grossman M, et al. Antibiotic resistance in animal and environmental samples associated with small-scale poultry farming in northwestern Ecuador. 2016 *mSphere* 1:e00021-15
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids, and strains. 2011 *Clin Microbiol Infect* 17: 873-880
- Price LB, Stegger M, Hasman H et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. 2012 *mBio* 3:e00305-11.