



anses

**Élaboration d'une liste
de couples « bactérie/famille
d'antibiotiques »
d'intérêt prioritaire dans
le contrôle de la diffusion
de l'antibiorésistance
de l'animal aux humains
et propositions
de mesures techniques
en appui au gestionnaire**

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2023



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 juin 2023

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire** **de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

relatif à « l'élaboration d'une liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 11 mai 2020 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante : Élaboration d'une liste de couples « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'antibiorésistance est une préoccupation majeure de santé publique, partagée par un très grand nombre d'acteurs de la santé humaine et animale au niveau mondial. Une étude publiée en 2022, estimait que 1,27 million de décès dans le monde étaient directement liés à l'antibiorésistance en 2019, soit près de trois fois plus que le paludisme ou deux fois plus que le sida selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Murray *et al.* 2022). En Europe, il a été estimé que plus de 670 000 infections dues à des bactéries résistantes à des antibiotiques étaient survenues en 2015, conduisant à plus de 33 000 décès attribuables à ces infections, chiffre en nette augmentation depuis plus de dix ans (Cassini *et al.* 2019 ; ECDC 2022).

La problématique de l'antibiorésistance est particulièrement emblématique du concept *One Health*, selon lequel la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes sont étroitement liées et interdépendantes. Au stade actuel des connaissances, la contribution réelle du secteur animal aux infections bactériennes résistantes aux antibiotiques chez les humains est difficilement quantifiable. Cependant, les antibiotiques utilisés chez les animaux étant pour la plupart les mêmes que ceux utilisés chez les humains (Moulin et al. 2008), la pression de sélection résultant de cette utilisation contribue à l'installation, chez les animaux, de réservoirs de bactéries résistantes aux antibiotiques, qui peuvent être transmises aux humains.

L'existence d'un risque de transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques de l'animal aux humains, a incité les pouvoirs publics à promouvoir une utilisation plus raisonnée des antibiotiques dans le secteur animal. En France, un effort important en médecine vétérinaire a été réalisé grâce à la mise en place de deux plans nationaux de lutte contre l'antibiorésistance, les plans Ecoantibio. Le premier plan Écoantibio, qui couvrait la période 2012-2016, visait une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en cinq ans. L'objectif global du premier plan a été dépassé avec une diminution de l'exposition animale aux antibiotiques de 36,5 % en cinq ans. Le second plan Ecoantibio couvrant la période 2017-2022 visait un objectif de réduction de 50 % de l'exposition à la colistine en cinq ans en filière bovine, porcine et avicole (en prenant comme référence le niveau d'exposition moyen 2014-2015). Ce plan prévoyait également des actions de communication et de formation, l'accès à des alternatives aux antibiotiques et l'amélioration de la prévention des maladies animales. L'objectif de réduction de l'exposition à la colistine fixé par le second plan Ecoantibio a également été dépassé, la diminution de l'exposition en filières bovine, porcine et avicole ayant atteint 66 % en 2022.

Dans la perspective de la mise en place d'un troisième plan Écoantibio, dont l'un des objectifs sera de consolider dans la durée, les résultats des deux premiers plans en termes de recul de l'antibiorésistance et d'usages d'antibiotiques, il est demandé à l'Anses :

- 1- « sur la base des données de surveillances nationales et européennes disponibles ainsi que des connaissances scientifiques actuelles, d'établir une liste courte de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires susceptibles d'être présents dans le secteur animal et jugés préoccupants en terme de santé publique ;
- 2- pour cette liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques, de décrire l'ensemble des connaissances disponibles sur chaque danger (profils de risque) ;
- 3- sur la base de ces profils de risque, de proposer des mesures techniques visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes (et/ou des gènes de résistance qu'ils hébergent) de l'animal aux humains ».

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1. Expertise collective

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Santé et bien-être des animaux » (SABA) pilote de cette saisine, ainsi que du CES « Risques biologiques dans les aliments » (BIORISK).

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Antibiorésistance animaux » (plus loin GT ABR animaux, ou GT) rattaché au CES SABA, l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement aux CES SABA et BIORISK tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, entre novembre 2021 et mai 2023. Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des deux CES.

Les travaux d'expertise du GT ABR animaux ont été adoptés par le CES SABA le 11 mai 2023.

Le CES SABA et le GT ABR animaux rappellent que le présent avis est associé à un rapport d'expertise collective qui développe l'ensemble de l'argumentaire des réponses aux questions posées dans la saisine.

L'Anses appelle l'attention des lecteurs sur l'importance de ne pas extraire de son contexte tout ou partie de phrase, paragraphe ou chapitre du présent avis et du rapport du GT, au risque d'altérer le sens donné aux propos.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2.2. Cadrage de l'expertise

Il convient de noter qu'après analyse avec les experts du GT, l'Anses a considéré comme ne faisant pas partie du champ de la saisine :

- la diffusion de la résistance aux antibiotiques vers les humains à travers le compartiment environnemental (milieux aquatiques et terrestres et la faune sauvage), cet aspect ayant fait l'objet d'un rapport publié par l'Anses en 2020 (Anses 2020) ;
- le rôle des animaux de zoo dans la transmission de l'antibiorésistance aux humains ;
- la quantification de la contribution du réservoir animal dans la diffusion de l'antibiorésistance aux humains par rapport à d'autres réservoirs ;
- la surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les filières cunicoles et aquacoles : les données collectées à partir du programme européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ne couvrent pas ces deux filières. Les données issues du réseau d'épidémiosurveillance des bactéries pathogènes animale (Résapath) pour la filière cunicole portent principalement sur les lapins de compagnie. Concernant la filière aquacole, les données du Résapath concernent les poissons d'élevage et visent en priorité des bactéries pathogènes qui diffèrent de celles qui ont été retenues dans ces travaux d'expertise. De plus, les données colligées issues du Résapath ne permettent pas actuellement de présenter des résultats d'antibiorésistance en raison du faible effectif des antibiogrammes adressés au réseau ainsi que de l'incertitude qui entoure la représentativité des données ;
- la surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques provenant de viandes introduites depuis des pays hors Union européenne (UE), étant donné que cette surveillance a démarré en septembre 2022 pour la France et qu'au moment de la rédaction du rapport, ces données n'étaient pas encore disponibles.

2.3. Moyens mis en œuvre

Afin de répondre aux deux premières questions de la saisine, le GT a exploité les données de surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques et les données d'exposition aux antibiotiques dans le secteur animal (animaux de production¹, y compris leurs produits dérivés au long de la chaîne alimentaire, et animaux de compagnie/de loisirs²) et le secteur humain (établissements de santé, établissements médico-sociaux et soins de ville), à l'échelle française et européenne. Ces dispositifs de surveillance sont développés dans le chapitre 3 du rapport. Des données bibliographiques issues du corpus bibliographique personnel des experts sont venues compléter ces données de surveillance.

Concernant la troisième question de la saisine, une revue de littérature scientifique (cf. annexe 12 du rapport) a été réalisée par le GT pour identifier des exemples de mesures appliquées à la gestion des maladies infectieuses animales (MIA) et leurs conditions de mise en œuvre.

Les principales sources d'incertitudes de l'expertise ont été identifiées, en se fondant sur la typologie et les recommandations du GT de l'Anses « Méthodologie en évaluation des risques » (GT MER). Elles sont répertoriées dans le chapitre 8 du rapport d'expertise.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES SABA ET DU GT ABR ANIMAUX

3.1. Établissement d'une liste courte de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires susceptibles d'être présents dans le secteur animal et jugés préoccupants en terme de santé publique

3.1.1. Méthodologie de hiérarchisation

Une méthodologie de hiérarchisation a été développée par le GT, à partir d'une liste initiale de 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Cette liste a été élaborée à partir de travaux conduits par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Agence européenne du médicament (*European medicines agency* - EMA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Des données de surveillance de couples bactéries/famille d'antibiotiques dans le secteur animal (données issues du Résapath, données issues de la surveillance européenne de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux de production et dans les denrées alimentaires) et le secteur humain (données issues des missions PRIMO³ et SPARES⁴) ont été également exploitées par le GT pour élaborer cette liste initiale.

Le GT a ensuite sélectionné 32 couples d'intérêts, en appliquant aux 57 couples de la liste initiale un filtre d'exclusion : « bactéries non susceptibles d'être présentes chez l'animal de production ou l'animal de compagnie » et deux filtres d'inclusion : « capacité de transfert depuis l'animal vers les humains, qu'il s'agisse du transfert de la bactérie ou d'éléments génétiques mobiles (EGM) portés par la bactérie », et « importance de l'antibiotique pour la santé humaine⁵ ».

¹ Bovins, porcs et volailles.

² Chiens, chats et chevaux

³ Surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins en soins de ville et secteur médico-social.

⁴ Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé.

⁵ L'OMS a établi une liste d'antibiotiques catégorisés en trois groupes, selon leur importance pour la médecine humaine : groupe 1 : « antibiotiques d'importance critique », groupe 2 : « antibiotiques hautement importants » et groupe 3 : « antibiotiques importants ». Seuls les antibiotiques appartenant aux groupe 1 ont été retenus par les experts pour le deuxième filtre d'inclusion.

Le GT a finalement procédé à une hiérarchisation de ces 32 couples au moyen d'une élicitation des connaissances des experts, à partir de trois critères définis collectivement par les experts :

- 1- le critère « **transmissibilité** » prend en compte l'importance des voies de transmission directe, par la chaîne alimentaire ou par l'environnement, ainsi que la fréquence des événements de transmission, et le caractère mobile de certains éléments génétiques supports de la résistance ;
- 2- le critère « **traitabilité** » comprend la disponibilité d'alternative(s) thérapeutique(s) (à savoir l'utilisation d'autres antibiotiques) selon des schémas thérapeutiques existants, en tenant compte du nombre d'alternatives disponibles, de leur diversité et de la résistance bactérienne actuelle à ces alternatives ;
- 3- le critère « **morbi-mortalité** » se définit par le nombre annuel d'infections chez les humains pour une bactérie résistante à un antibiotique ainsi que le nombre annuel de décès attribuables à ces infections.

Le GT a fait le choix de ne pas pondérer les trois critères de hiérarchisation. En effet, ces trois critères apparaissaient d'importance égale et sont séquencés dans le temps.

Afin de procéder à la hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques, le GT a eu recours à une méthode fondée sur une élicitation des connaissances d'experts. Les valeurs moyennes de l'importance relative pour chacun des trois critères de hiérarchisation pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont présentées dans l'Annexe 7 du rapport. Un indice de criticité par couple bactérie/famille d'antibiotiques a été calculé en multipliant les moyennes relatives à chaque critère hiérarchisation :

Indice de criticité = critère « transmissibilité » x critère « traitabilité » x critère « morbi-mortalité ».

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin de vérifier la pertinence des trois critères de hiérarchisation intervenant dans l'indice de criticité. Les résultats de cette analyse ont montré clairement l'importance de la prise en compte conjointe des trois critères dans le classement des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques (Tableau 3 de la partie 4.2.2 du rapport).

3.1.2. Résultats de l'élicitation d'experts

Les valeurs moyennes et les écarts-types calculés pour l'indice de criticité des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont présentés dans la Figure 1 ci-dessous :

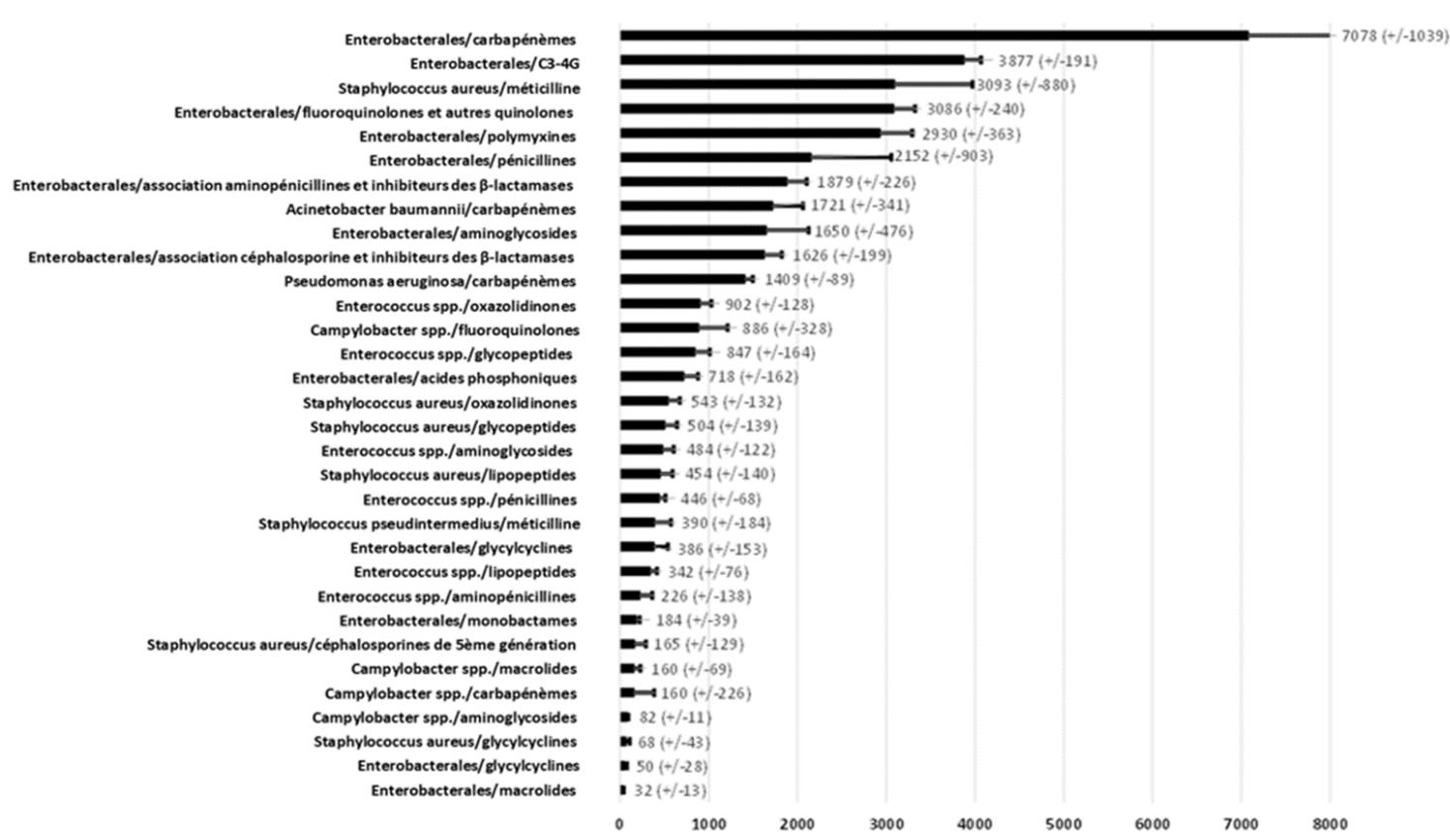


Figure 1 : Indice de criticité (moyenne et écart-type) pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques (n= 12 experts)

Un regroupement des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques a été réalisé en utilisant la méthode des arbres de régression, à partir de la moyenne de l'indice de criticité attribuée à chaque couple. L'objectif était de rassembler ces couples dans des groupes distincts (qui ne se chevauchent pas) avec une moyenne et un écart type le plus faible possible⁶ (cf. partie 4.2.1 du rapport). Le résultat a permis d'aboutir à trois groupes. Seuls les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant aux groupes « hautement prioritaire » et « prioritaire », ont été retenus par le GT pour l'établissement des profils de risque. Le classement de ces 11 couples est présenté dans le Tableau 1 ci-dessous :

⁶ Les travaux de Humblet et al. 2012 ainsi que ceux de Saegerman et al. 2011 détaillent les principes mathématiques des modèles d'arbres de régression.

Tableau 1 : Classement des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant aux deux groupes « hautement prioritaire » et « prioritaire »

Rang	Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Indice de criticité
Groupe « hautement prioritaire »		
1	Enterobacterales/carbapénèmes	7079
2	Enterobacterales/céphalosporines de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} générations (C3-4G)	3878
3	<i>Staphylococcus aureus</i> /mécilline (SARM)	3093
4	Enterobacterales/fluoroquinolones	3086
5	Enterobacterales/polymyxines	2931
Groupe « prioritaire »		
6	Enterobacterales/aminopénicillines	2153
7	Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases	1880
8	<i>Acinetobacter baumannii</i> /carbapénèmes	1722
9	Enterobacterales/aminosides	1651
10	Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases	1626
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /carbapénèmes	1409

Les couples Enterobacterales/carbapénèmes et Enterobacterales/C3-4G occupent respectivement le premier et le deuxième rang de la liste établie par le GT, en cohérence avec les priorités de la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine. L'indice de criticité attribué au couple Enterobacterales/carbapénèmes est deux fois plus élevé que celui des Enterobacterales/C3-4G, attestant de la haute importance qui doit être accordée à ce couple. En effet, l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les Enterobacterales causée par l'activité des enzymes hydrolytiques appelées carbapénémases, est devenue une préoccupation majeure dans le monde. De plus, ces carbapénémases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasse thérapeutique. Les carbapénèmes sont des β -lactamines souvent utilisées en dernier recours dans le traitement de nombreuses infections nosocomiales. Bien tolérées et encore actives sur la plupart des bactéries, les carbapénèmes sont des molécules dont il convient de préserver l'efficacité. Bien que l'usage de ces antibiotiques soit interdit en médecine vétérinaire et que la résistance aux carbapénèmes soit encore très rare en France chez l'animal, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude exhaustive permettant d'évaluer l'incidence de cette résistance chez l'animal.

Concernant le couple Enterobacterales/polymyxines, l'objectif du plan Ecoantibio 2, à savoir une réduction de 50 % de l'exposition à la colistine (antibiotique principalement utilisé en médecine vétérinaire appartenant à la famille des polymyxines) en cinq ans en filière bovine, porcine et avicole, a été atteint. Cependant, le GT a considéré important de faire figurer ce couple dans le groupe « hautement prioritaire » afin de maintenir la surveillance de cette résistance dans le secteur animal. Cette vigilance est d'autant plus justifiée que la colistine est maintenant considérée comme un antibiotique de dernier recours pour lutter contre certaines bactéries multirésistantes en milieu hospitalier, en dépit de sa néphrotoxicité.

3.1.3. Réflexions sur l'intégration d'un critère de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques

Le GT a mené une réflexion sur l'apport d'informations que pourraient fournir les coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques, en complément des trois critères sanitaires de hiérarchisation retenus. Le GT a ainsi conduit un travail exploratoire sur l'estimation de ces coûts et sur la possibilité de les intégrer comme critère dans la hiérarchisation des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Compte tenu des données disponibles, seuls certains coûts tangibles (coûts d'hospitalisation, pertes économiques liées à l'absence au travail et aux décès prématurés) attribuables à quelques couples (Enterobacterales/carbapénèmes, Enterobacterales/C3-4G, SARM, Enterobacterales/polymyxines, *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* /carbapénèmes) de la liste retenue par le GT ont pu être analysés. Le coût par cas d'hospitalisation et le coût total, attribuables à chacun de ces couples, ont été estimés pour la France métropolitaine sur la base de données de littérature (partie 4.3.1 du rapport et annexe 5).

Dans la limite des données disponibles dans la littérature, les résultats de ce travail exploratoire montrent que, selon les types de coûts et l'indicateur considérés (coût par cas ou coût total), le classement des couples bactérie/famille d'antibiotiques pourrait être différent de celui obtenu à partir des seuls critères sanitaires utilisés par le GT. En dépit d'une faible hétérogénéité des résultats entre les couples, les coûts moyens par cas en milieu hospitalier conforteraient la position des Enterobacterales/carbapénèmes en tête de classement. Cependant, les Enterobacterales/C3-4G et les SARM pourraient occasionner, du simple fait de leur plus grande prévalence, des coûts totaux (intégrant les dépenses d'hospitalisation et les pertes économiques) largement supérieurs aux autres couples.

Tenant compte des limites liées aux données mobilisables dans le cadre de l'expertise pour l'estimation des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques, le GT n'a pas intégré ce critère dans la hiérarchisation des 11 couples retenus. D'une part, pour le GT, la prise en compte d'un critère de coût en santé humaine nécessite de pouvoir hiérarchiser les 11 couples sur la même base ; or seuls certains coûts tangibles ont pu être estimés pour certains de ces couples. D'autre part, il aurait été souhaitable de pouvoir estimer tous les types de coûts (y compris les coûts intangibles liés à la perte de qualité de vie des patients et des proches aidants) attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques.

3.2. Elaboration des profils de risque des 11 couples bactéries/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire

3.2.1. Méthodologie d'élaboration des profils de risque

Les profils de risque de chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT consistent à présenter l'ensemble des connaissances scientifiques actuelles relatives à ces couples, afin de formuler des recommandations de mesures de gestion sur la base d'un socle de données scientifiques solides, sans pour autant passer par une analyse de risque.

Afin d'élaborer les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire, le GT s'est basé sur l'Annexe I des lignes directrices du Codex Alimentarius qui présente une liste des éléments à prendre en considération pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire (Codex alimentarius 2011).

Les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT sont présentés comme suit : une description générale des bactéries d'intérêt (habitats, maladies associées et voies

de transmission chez les humains) est développée en un premier temps. Les caractéristiques de chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont détaillées dans un second temps, selon trois sections :

- 1- identification du danger et données de prévalence : cette première section a pour objectif d'identifier et de décrire le danger qui, dans le cas de cette saisine, est la bactérie porteuse de la résistance à la famille d'antibiotiques d'intérêt, à partir de l'ensemble des connaissances scientifiques et épidémiologiques disponibles chez les différentes espèces animales cibles (animaux de production et animaux de compagnie/de loisirs), au niveau de la chaîne alimentaire (élevage, abattoir, transformation et distribution) et chez les humains. Concernant les données de prévalence de bactéries résistantes aux familles d'antibiotiques, elles ont été analysées par le GT sous forme d'une observation de tendances sur plusieurs années consécutives, étant donné que ces données n'ont pas fait l'objet de tests statistiques ;
- 2- exposition humaine : l'exposition humaine à une bactérie résistante à une famille d'antibiotiques a été estimée par le GT, en tenant compte de la voie de transmission de la bactérie ainsi que des proportions de bactéries résistantes à cette famille d'antibiotiques chez les espèces animales cibles ainsi qu'au niveau de la chaîne alimentaire ;
- 3- impacts sur la santé publique : cette section englobe des données issues de la littérature concernant la mortalité hospitalière et l'augmentation de temps de séjour hospitalier, liées à des infections par la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les facteurs de risque ainsi que les alternatives thérapeutiques disponibles pour traiter les infections sont également développés dans cette section.

Les profils de risque complets pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques, sont développés dans la partie 5.3 du rapport. Les schémas synthétiques figurent dans les Annexes 1 à 11 du présent document.

3.2.2. Synthèse des profils de risque pour les cinq couples hautement prioritaires

Les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborés par le GT ont permis de mettre en perspective l'évolution des résistances bactériennes et de l'exposition aux antibiotiques en santé animale et en santé humaine, sur les dix dernières années. L'analyse des profils de risque avec les données épidémiologiques disponibles à ce jour, n'a pas révélé une même dynamique de l'antibiorésistance entre les humains et les animaux de production ou de compagnie, pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. De plus, le GT constate que les tendances évolutives de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire et médecine humaine ne sont pas corrélées.

- Santé animale

Les données des profils de risque pour les cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes reste aujourd'hui sporadique, restreinte à la présence d'enzymes de types OXA-48 chez les animaux de compagnie.

Concernant la résistance des Enterobacterales aux C3-4G et aux fluoroquinolones chez les animaux de production (bovins, porcs et volailles) et chez les animaux de compagnie et de loisirs (chiens, chats et chevaux), une nette tendance à la baisse est observée depuis dix ans.

La résistance aux polymyxines chez les Enterobacterales reste d'actualité en médecine vétérinaire, notamment en raison du caractère transférable de cette résistance principalement pour la colistine,

même si les données de surveillance montrent une diminution globale de cette résistance depuis plusieurs années chez les bovins, porcs et volailles.

Concernant la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM), les données de surveillance montrent des proportions élevées chez le chien pour l'année 2021, avec une tendance à l'augmentation depuis 2018. Par ailleurs, une étude réalisée par l'Anses en 2021-2022 a montré que la prévalence des élevages de porcs détenant des truies positives au SARM, a significativement augmenté en France entre 2008 et 2021, passant de 3 % à plus de 40 %. Une vigilance doit être apportée à cette résistance, les animaux pouvant jouer le rôle de porteurs transitoires et être impliqués dans la dissémination et la persistance du SARM dans la population humaine.

L'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 47 % entre 2011 et 2021. Cette baisse de l'exposition a concerné les animaux de production et les animaux de compagnie/de loisirs jusqu'en 2015. Elle s'est poursuivie pour les espèces dont les produits sont destinés à la consommation humaine. Ces tendances favorables reflètent les efforts des éleveurs et propriétaires d'animaux, ainsi que de la profession vétérinaire et des pouvoirs publics pour réduire les usages des antibiotiques en santé animale. En revanche, pour les animaux de compagnie (chats et chiens), la consommation d'antibiotiques est orientée à la hausse, notamment entre 2020 et 2021.

- Santé humaine

Les données des profils de risque pour les cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que l'incidence des infections à Enterobacterales productrices de carbapénèmases (EPC) dans les hôpitaux reste faible en France (0,015 souches d'EPC/1000 journées d'hospitalisation pour l'année 2021). Cependant, une augmentation constante de cette incidence est observée depuis 2012, laissant craindre une diffusion à bas bruit.

Concernant la résistance des Enterobacterales aux C3-4G, une tendance à la diminution de l'incidence est observée entre 2017 et 2019 dans les hôpitaux. En 2021, l'incidence est revenue à un niveau similaire à celui de 2019, après une légère augmentation observée en 2020. En soins de ville, une tendance à la diminution des proportions de souches *E. coli* résistantes aux C3-4G est observée depuis 2016.

Une diminution significative de l'incidence des SARM est observée dans les hôpitaux entre 2003 et 2019. En 2021, la proportion de souches de SARM est estimée à 12,3 %, ce qui situe la France légèrement en dessous de la moyenne européenne. En soins de ville, une tendance à la diminution de la proportion de souches de SARM est observée entre 2012 et 2020.

La résistance aux fluoroquinolones chez les souches de *E. coli* isolées d'une infection invasive dans les hôpitaux est globalement à la baisse depuis 2019. En soins de ville, une tendance à l'augmentation de cette résistance est constatée depuis 2019, après une diminution observée entre 2013 à 2018.

La France reste par ailleurs depuis plusieurs années, classée au 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques. Environ 90 % des antibiotiques prescrits sont délivrés en secteur médical de ville. La consommation d'antibiotiques délivrés dans ce secteur a connu une baisse régulière et modérée entre 2011 et 2019. L'amélioration de l'usage des antibiotiques reste une priorité rappelée dans la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

3.2.3. Facteurs aggravants de l'antibiorésistance et de sa diffusion

- Multirésistances et co-sélection

Chez une souche bactérienne donnée, les résistances acquises à partir des gènes portés par des EGM peuvent s'additionner à des résistances naturelles ou à des résistances acquises par mutations chromosomiques, ce qui augmente le degré de multirésistance et donc le risque d'être confronté à des impasses thérapeutiques en santé humaine et/ou animale.

Une conséquence majeure de la multirésistance est de favoriser le phénomène de co-sélection : ainsi, une souche porteuse d'un gène de résistance à un antibiotique particulier (par exemple les carbapénèmes), pourra être sélectionnée par d'autres antibiotiques ou substances antibactériennes auxquelles elle est également résistante. Ces phénomènes de co-sélection favorisent ainsi l'émergence et la persistance de souches résistantes à certains antibiotiques dans des environnements où ces derniers ne sont pas utilisés. L'étude de la multirésistance contribue ainsi à la meilleure compréhension de l'émergence et de la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Certaines substances autres que les antibiotiques ont des propriétés antimicrobiennes, les plus connues étant les métaux lourds, les éléments de traces métalliques (tels que le plomb, le mercure, le cadmium, le cuivre ou le zinc) ainsi que les biocides. Les bactéries peuvent développer ou acquérir des mécanismes de résistance à ces substances, qui ont la capacité de co-sélectionner des souches résistantes aux antibiotiques.

La résistance d'une souche bactérienne à une seule famille d'antibiotiques, même d'importance critique en santé humaine, est généralement peu problématique puisque d'autres antibiotiques pourront être utilisés pour le traitement d'un patient. Ce sont les souches multirésistantes qui sont problématiques en clinique, voire à l'origine d'impasses thérapeutiques. Bien que la multirésistance n'ait pas été considérée comme un critère de hiérarchisation dans cette expertise, le GT rappelle que les 11 couples identifiés selon un phénotype particulier, présentent très souvent un profil de multirésistance. Ainsi, l'objectif des travaux était d'identifier une bactérie résistante à une famille d'antibiotiques jugée prioritaire pour la santé publique, sans omettre le risque représenté par d'autres résistances qui peuvent y être associées.

- Importation de l'antibiorésistance

Dans le monde actuel globalisé, les échanges commerciaux de produits alimentaires, d'animaux vivants (animaux destinés à des fins d'élevage et d'abattage, animaux de compagnie et nouveaux animaux de compagnie – NAC) contribuent à la diffusion à l'échelle mondiale de bactéries, dont celles résistantes aux antibiotiques. De plus, certains pays à économie émergente hors UE représentent des réservoirs et des « points chauds » de résistances bactériennes. La problématique dans ces pays est principalement liée au manque d'encadrement de l'utilisation des antibiotiques et du contrôle des émissions de produits pharmaceutiques rejetés par les industries au cours de la fabrication des médicaments, en particulier les antibiotiques. À cela s'ajoute le fait que certains élevages ne respectent pas forcément toujours les critères requis de biosécurité, les conduisant par conséquent à une utilisation prophylactique d'antibiotiques.

Pour faire face à ce risque, la nouvelle décision (UE) 2020/1729 concernant la surveillance harmonisée de l'antibiorésistance des animaux producteurs de denrées et leurs produits impose pour la première fois, sur la période 2021-2027, la surveillance de l'antibiorésistance dans les viandes importées dans l'UE. Sur la base du volontariat, certains pays pourront partager leurs données sous forme de résultats de séquençage du génome bactérien complet mais uniquement

pour *E. coli* BLSE/AmpC/carbapénèmases⁷. Ces premiers résultats permettront de combler une partie des données manquantes notamment sur la contribution de l'importation de produits alimentaires et/ou d'animaux vivants dans la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques sur le continent européen.

Si les bactéries d'origine animale résistantes aux antibiotiques peuvent être transmises aux humains (et réciproquement) par contact direct avec les animaux et indirectement par l'intermédiaire de l'environnement ou la consommation de denrées d'origine animale, les experts rappellent que la voie principale de diffusion de l'antibiorésistance chez les humains dans les pays à fort revenus comme la France reste la transmission interhumaine. Par ailleurs, les voyages internationaux, notamment depuis des pays à économie émergente hors UE, sont des facteurs de propagation mondiale de gènes de résistance aux antibiotiques, avec notamment l'importation de nouvelles résistances non présentes sur le territoire européen. Ainsi, c'est l'importation de souches multirésistantes depuis ces pays vers l'UE qui constitue un danger majeur pour la santé publique, en raison des risques d'impasses thérapeutiques.

3.3. Options de gestion mobilisables pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques

Un travail de recensement des options de gestion mobilisables a été mené par le GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Il convient cependant de préciser qu'aucune hiérarchisation de ces options de gestion n'a été réalisée par les experts : d'une part, celles-ci dépendent fortement du contexte considéré et, d'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de données de terrain permettant d'évaluer l'efficacité de ces options de gestion mobilisables.

Ces options de gestion mobilisables et leur mise en perspective doivent être considérées comme une boîte à outils pour aider le gestionnaire dans sa prise de décision. Celle-ci est appelée à être préalablement fondée sur une évaluation de risques, associée à une analyse contextuelle. Cette démarche vise à considérer la situation sanitaire, les acteurs et les environnements multiples – y compris internationaux – concernés par des mesures de gestion avant de concevoir et de mettre en œuvre ces mesures. Cette boîte à outils permettra également d'identifier les conditions d'applicabilité desdites mesures, renvoyant à différentes situations épidémiologiques, ainsi qu'à des facteurs cognitifs, sociopolitiques, économiques, organisationnels ou encore infrastructuraux (partie 6.2.2 du rapport).

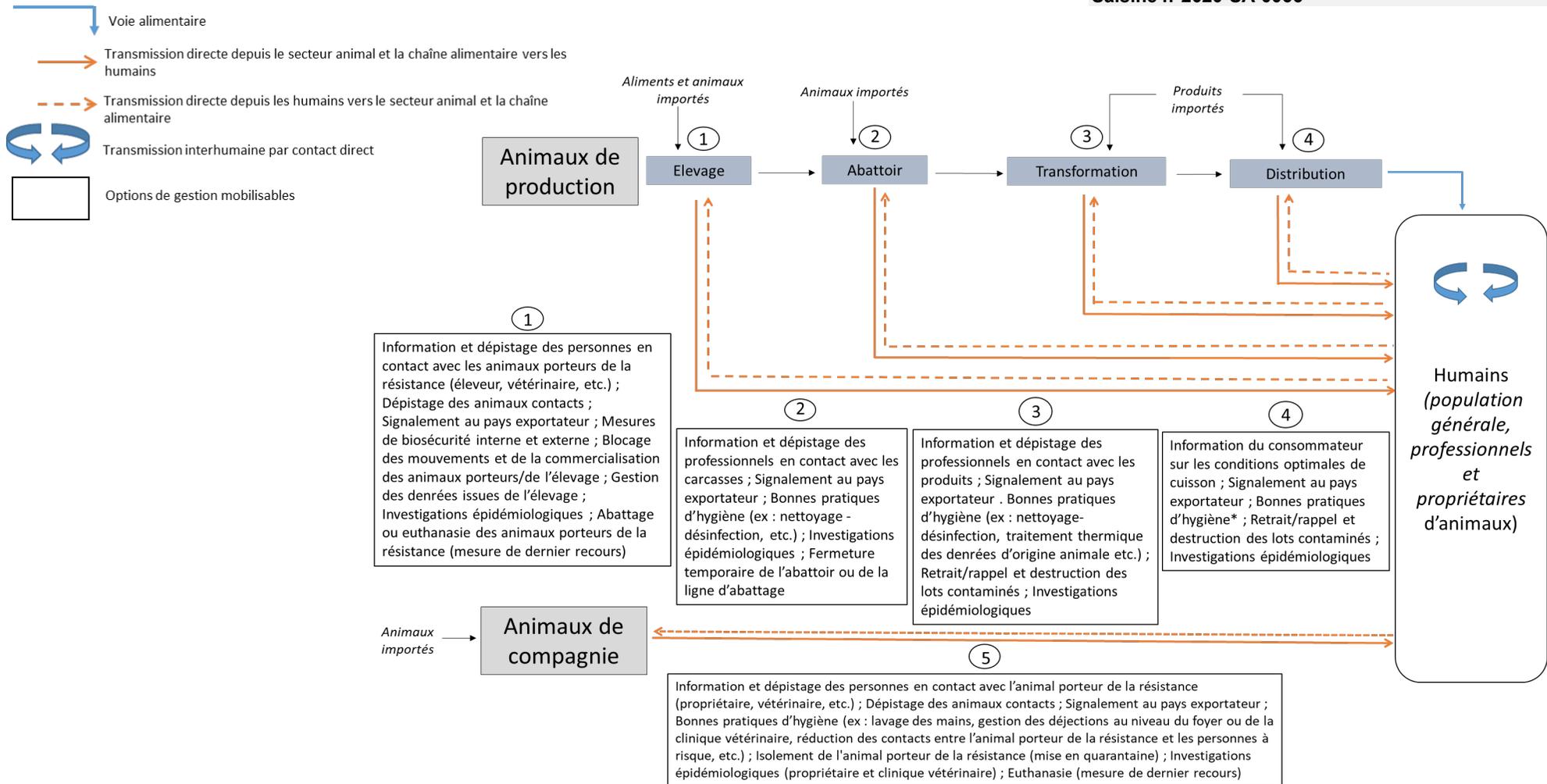
L'efficacité sanitaire des mesures de gestion dépend de la prise en compte de l'ensemble de ces dimensions dans la conception et la mise en œuvre desdites mesures. Le GT souligne l'insuffisance du seul levier sociocognitif, qui se traduit par des dispositifs informationnels ou incitatifs visant les individus. L'élaboration et la mise en œuvre de mesures de gestion requièrent une approche collective, participative et la plus systémique possible.

Des limites, notamment méthodologiques, existent pour ce modèle de prise en compte de l'applicabilité des mesures de gestion. Un outil multipartite d'aide à la décision constituerait un moyen de réduire les limites identifiées (partie 6.6 du rapport). À titre d'exemples fictifs, quelques mesures de gestion ont été analysées par les experts au regard du lieu de détection de la résistance et des facteurs d'applicabilité mentionnés plus haut (partie 6.5 du rapport).

Le GT rappelle que, comme pour d'autres problématiques, la sélection des mesures de gestion élaborée à l'aune des contextes et conditions de leur mise en œuvre, reviendra *in fine* aux décideurs.

⁷ *E. coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), de céphalosporinases (AmpC) et de carbapénèmases

Les différentes options de gestion mobilisables proposées par le GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont développées dans la partie 6.3 du rapport. À titre d'exemple, la Figure 2 ci-dessous présente les options de gestion mobilisables pour le couple Enterobacterales/carbapénèmes, qui occupe le premier rang de la hiérarchisation des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques et qui, en conséquence, se distingue par un large éventail de mesures proposées. Ces dernières peuvent servir de base de déclinaison à l'ensemble des autres couples, en fonction des dangers et des voies de transmission identifiés dans chaque profil de risque. La présence de ce couple n'a pas encore été rapportée chez les animaux de production ni dans la chaîne alimentaire en France mais uniquement chez les animaux de compagnie. De ce fait, certaines mesures proposées sont reconnues radicales (abattages, fermetures temporaires d'abattoirs, destructions de lots, etc.) et sont présentées dans un contexte où il s'agit d'enrayer l'émergence de ce danger en empêchant toute diffusion du clone résistant à partir de son lieu d'isolement.



* Cf. fiche hygiène domestique (Anses 2013)

Note : Les numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

Figure 2 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'Enterobacteriales/carbapénèmes chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie

Différentes catégories d'acteurs susceptibles d'être associées, de manière indicative et non exhaustive, aux options de gestion ont été identifiées par le GT. Ces principaux acteurs sont notamment des professionnels de la santé animale et humaine (vétérinaires, médecins, infirmiers, laboratoires vétérinaires et médicaux, etc.), des épidémiologistes, des directions et personnels de sites (d'abattage, de transformation, etc.), des administrations et des propriétaires d'animaux. L'implication de cette diversité d'acteurs comme leur coordination sont cruciales (partie 6.4 du rapport).

3.4. Conclusions et recommandations du CES SABA et du GT ABR animaux

3.4.1. Conclusions

Le GT ABR animaux a procédé en trois étapes afin d'apporter des éléments scientifiques, en appui de la décision du gestionnaire, quant aux mesures de gestion à mettre en œuvre lors de la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les animaux de production (et leurs produits dérivés, notamment tout au long de la chaîne alimentaire) et les animaux de compagnie :

- une première étape qui a porté sur le développement d'une méthodologie de hiérarchisation fondée sur une élicitation des connaissances d'experts, puis son utilisation afin d'établir une liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire, susceptibles d'être présents dans le secteur animal et jugés préoccupants pour la santé publique ;
- une deuxième étape qui a consisté à décrire l'ensemble des connaissances scientifiques disponibles sous la forme de profils de risque, pour chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire ;
- une troisième étape qui a identifié des propositions de mesures de gestion, visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes de l'animal vers les humains.

Intégrant notamment des dimensions économiques et sociopolitiques, ces travaux d'expertise interviennent dans la perspective de la mise en place d'un troisième plan Écoantibio dont l'objectif sera d'inscrire dans la durée les résultats des deux premiers plans en termes de recul de l'antibiorésistance et d'usages d'antibiotiques.

Une méthodologie de hiérarchisation a été développée par le GT, à partir d'une liste initiale de 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques issue de travaux conduits par des agences sanitaires à l'échelle nationale, européenne et internationale. Le GT a ensuite sélectionné 32 couples d'intérêts et a procédé à leur hiérarchisation au moyen d'une élicitation des connaissances des experts, à partir de trois critères définis collectivement par le GT : « la transmissibilité », « la traitabilité » et la « morbi-mortalité ».

Onze couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire ont été *in fine* retenus par les experts et classés en deux groupes :

1. un premier groupe « hautement prioritaire » pour la santé publique composé de cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/carbapénèmes, les Enterobacterales/C3-4G, *Staphylococcus aureus*/mécilline (SARM), les Enterobacterales/fluoroquinolones et les Enterobacterales/polymyxines ;
2. un second groupe « prioritaire » pour la santé publique, constitué de six couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/pénicillines, les Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases, *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes, les Enterobacterales/aminosides, les

Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases et *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénèmes.

L'indice de criticité attribué au couple Enterobacterales/carbapénèmes est deux fois plus élevé que celui des Enterobacterales/C3-4G, attestant de la haute importance qui doit être accordée à ce couple. En effet, l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les Enterobacterales est devenue une préoccupation majeure dans le monde. De plus, ces carbapénémases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasse thérapeutique. En effet, bien que l'objectif des travaux d'expertise était d'identifier pour une bactérie, un phénotype de résistance à une famille d'antibiotiques jugé prioritaire pour la santé publique, le GT rappelle l'importance de ne pas omettre le risque représenté par les résistances associées à cette famille d'antibiotiques. Ainsi, le GT souligne que les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus présentent très souvent un profil de multirésistance.

Le GT a réalisé une estimation exploratoire des coûts en santé humaine attribuables à ces 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques et face aux limites de l'exercice, n'a pas intégré ces coûts comme critère additionnel de hiérarchisation.

Les profils de risque des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent qu'en santé animale, la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes reste aujourd'hui sporadique, restreinte à la présence d'enzymes de types OXA-48 chez les animaux de compagnie. Concernant les Enterobacterales résistants aux C3-4G et aux fluoroquinolones, une tendance à la baisse est observée chez les animaux de production et les animaux de compagnie/de loisirs. Ces résultats favorables reflètent les efforts des éleveurs et propriétaires d'animaux, de la profession vétérinaire et des pouvoirs publics pour réduire les usages des antibiotiques en santé animale et sont cohérentes avec les baisses d'exposition observées chez ces animaux. En revanche, concernant la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, une vigilance doit être apportée à ce couple, les données de surveillance et d'enquêtes ciblées ayant montré des proportions élevées de SARM parmi les souches de *S. aureus* non résistantes chez le chien pour l'année 2021, ainsi qu'une augmentation significative de la prévalence de cette résistance dans des élevages de porcs entre 2008 et 2021.

En santé humaine, les profils de risque des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent une augmentation du nombre de souches d'EPC dans les hôpitaux depuis 2012, laissant craindre une diffusion à bas bruit de la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes dans ces établissements. Concernant la résistance des Enterobacterales aux C3G et aux fluoroquinolones ainsi que la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, des tendances favorables sont constatées depuis quelques années dans les hôpitaux et en soins de ville. En parallèle, la consommation d'antibiotiques délivrés en ville a connu une baisse régulière et modérée entre 2011 et 2019. En revanche, l'année 2021, avec l'allègement des mesures barrières et des confinements en lien avec l'épidémie de la Covid-19, a vu la consommation d'antibiotiques repartir à la hausse, tout en restant inférieure au niveau de 2019. L'amélioration de l'usage des antibiotiques reste une priorité rappelée dans la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

L'analyse des profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques n'a pas révélé une dynamique de l'antibiorésistance similaire entre les humains et les animaux ciblés dans cette expertise. De plus, le GT constate que les tendances évolutives de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire et médecine humaine ne sont pas corrélées.

Par ailleurs, les experts rappellent que la voie principale de diffusion de l'antibiorésistance chez les humains dans les pays à fort revenus comme la France reste la transmission interhumaine. En particulier, les voyages internationaux, notamment depuis des pays à économie émergente hors UE, sont des facteurs de propagation mondiale de gènes de résistance aux antibiotiques, avec notamment l'importation de nouvelles résistances non présentes sur le territoire européen qui constitue un danger majeur pour la santé publique, en raison des risques d'impasses thérapeutiques.

Un travail de recensement d'options de gestion mobilisables a été mené par les experts du GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Cependant, il convient de préciser qu'aucune hiérarchisation de ces options de gestion n'a été faite par le GT : d'une part, celles-ci dépendent fortement du contexte considéré, d'autre part, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données de terrain permettant d'évaluer l'efficacité de ces options de gestion mobilisables.

Les options de gestion proposées et leur mise en perspective doivent être considérées comme une boîte à outils pour accompagner le gestionnaire dans sa prise de décision. Un outil d'aide à la décision est ainsi proposé. Dans tous les cas, le GT rappelle que la sélection des mesures de gestion, élaborée à l'aune des contextes et conditions de leur mise en œuvre, revient *in fine* aux décideurs.

Parmi les couples « hautement prioritaires », le couple Enterobacterales/carbapénèmes se distingue notamment par le large éventail des options de gestion mobilisables proposées. Cela se justifie par le fait qu'il s'agit d'un couple qui occupe le premier rang de la hiérarchisation, avec un indice de criticité élevé, attestant de la haute importance qui doit être accordée à cette résistance. De manière générale, le GT considère que les options de gestion mobilisables proposées pour le couple Enterobacterales/carbapénèmes englobent un large panel de mesures qui serviront de base de déclinaison à l'ensemble des autres couples, en fonction des dangers et des voies de transmission identifiés dans chaque profil de risque.

3.4.2. Recommandations

Suite à ces travaux d'expertise, des recommandations ont été émises par les experts. L'ensemble des recommandations est présenté en détails dans le rapport d'expertise (chapitre 7).

En matière d'amélioration de la surveillance des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques, le GT rappelle qu'actuellement, les carbapénèmes ne sont pas testés en routine par les laboratoires d'analyses vétérinaires lors de la réalisation des antibiogrammes, étant donné qu'ils ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire. Par conséquent, le couple Enterobacterales/carbapénèmes (occupant le premier rang dans la liste établie par le GT) ne fait pas l'objet d'une surveillance à l'échelle nationale. Au vu de la présence de cette résistance chez les animaux dans certains pays européens ainsi que chez les humains, y compris en France, il paraît indispensable de mettre en place une surveillance de cette résistance chez les animaux de production et les animaux de compagnie/de loisirs, avec l'ajout systématique des carbapénèmes au panel d'antibiotiques testés par les laboratoires vétérinaires. Ces résultats ne seront pas communiqués au vétérinaire prescripteur, mais collectés à des fins de surveillance.

Le GT souligne la nécessité d'apporter une vigilance au SARM dans le secteur animal à travers la mise en place d'enquêtes ponctuelles, les animaux pouvant jouer un rôle de porteurs transitoires et être impliqués dans la dissémination et la persistance du SARM dans la population humaine.

Le GT recommande également une amélioration de la surveillance des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques hautement prioritaires par le séquençage du génome entier des bactéries concernées, afin d'identifier et d'évaluer l'importance quantitative des liens épidémiologiques entre les bactéries résistantes aux antibiotiques isolées des animaux et celles responsables d'infections chez les humains.

Bien que le périmètre de surveillance du réseau Résapath cible plusieurs espèces animales, il couvre très peu les filières d'élevages cunicoles et aquacoles. Le GT rappelle la nécessité de renforcer la surveillance de la résistance bactérienne dans ces filières au niveau national, et d'élargir la surveillance de l'antibiorésistance dans les denrées alimentaires d'origine animale importées aux produits issus de l'aquaculture, en provenance de pays présentant des niveaux particulièrement élevés d'antibiorésistance.

En matière d'amélioration des mesures de biosécurité et d'hygiène, le GT recommande de renforcer les actions de sensibilisation et de formation des professionnels de l'élevage portant sur la biosécurité interne et externe de l'élevage ainsi que les mesures de prévention zootechniques (qualité des bâtiments, de l'alimentation, pratiques d'élevage s'inscrivant dans des systèmes de productions plus résilients, etc.).

Le GT recommande également de poursuivre et d'actualiser la formation des vétérinaires (praticiens, sanitaires, inspecteurs de santé publique vétérinaire), en mettant à jour les guides et fiches de bonnes pratiques d'hygiène, d'antibiothérapie et d'organisation des locaux dans les cliniques vétérinaires.

Le GT souligne la nécessité d'informer et de conseiller les différents acteurs (éleveurs, propriétaires, vétérinaires, etc.) ayant des facteurs de risque (antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés ou en réanimation) qui seraient amenés à avoir des contacts fréquents avec des animaux de production ou de compagnie, chez lesquels serait identifiée une bactérie résistante appartenant aux cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques hautement prioritaires.

Concernant les professionnels de la chaîne alimentaire, le GT rappelle la nécessité du respect du « Paquet Hygiène » en recourant aux guides de bonnes pratiques d'hygiène et en mettant en place des procédures fondées sur les principes HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point*), dans le cadre d'un plan de maîtrise sanitaire. Le GT rappelle également l'importance de sensibiliser les consommateurs à travers des actions de communication portant sur les mesures d'hygiène générale (lavage des mains, cuisson, conservation, prévention des transferts de contaminants).

En matière de recherche et de surveillance intégrée de l'antibiorésistance, considérant l'aspect dynamique et évolutif de la résistance bactérienne aux antibiotiques, le GT recommande une mise à jour régulière de la liste des couples bactérie/famille d'antibiotiques, en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et de l'évolution de la situation épidémiologique.

Le GT recommande la mise en place d'actions anticipatives avec notamment des exercices de simulation de crises sanitaire selon différents scénarios ciblés sur l'antibiorésistance, dans le cas par exemple d'une émergence avérée d'un clone épidémique, partagé par les humains et les animaux.

En complément aux travaux de cette saisine, et afin d'estimer plus précisément, et de façon quantitative, l'impact des mesures de gestion sur la santé publique, le GT recommande de développer un modèle d'appréciation quantitative du risque associé à la présence de certains couples bactérie/famille d'antibiotiques (en particulier les couples hautement prioritaires) chez les animaux ou dans la chaîne alimentaire. Ces travaux permettraient en particulier de comparer l'efficacité des mesures de gestion (mises en œuvre de façon individuelle ou combinée), et ainsi de faciliter la priorisation des mesures proposées dans cet avis.

Dans une perspective européenne de lutte contre l'antibiorésistance, le GT souligne la nécessité de maintenir les efforts de réflexion nécessaires en matière de surveillance intégrée, et de pérenniser les actions des réseaux EARS-Vet (*European antimicrobial resistance surveillance network in veterinary medicine*) et PROMISE (*Professional community network on antimicrobial resistance*) ainsi que du dispositif JIACRA (*Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert*

Group), afin de développer des indicateurs communs à la santé humaine et animale, l'alimentation et l'environnement et d'accélérer une approche interdisciplinaire et coordonnée sur la résistance aux antibiotiques.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et les recommandations du GT ABR animaux et du CES SABA relatives à la saisine « Elaboration d'une liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire ».

En 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'antibiorésistance comme l'une des dix principales menaces mondiales pour la santé publique dans le monde. La France reste, depuis plusieurs années, classée au 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques, dont 90% sont prescrits et délivrés en secteur médical de ville. A ce titre, la poursuite de la rationalisation et la diminution de l'usage des antibiotiques doit rester une priorité de la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance. En contrepoint, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 47 % entre 2011 et 2021. Cette tendance reflète les efforts de réduction antibiotiques des éleveurs, de la profession vétérinaire et des pouvoirs publics en santé animale, ainsi que l'issue favorable d'une trajectoire volontariste.

Dans son rapport publié en 2020, l'Anses avait mis en lumière la complexité des mécanismes à l'œuvre sur la dissémination de l'antibiorésistance dans le compartiment environnemental. Dans le secteur animal, la mise en place des plans Ecoantibio 1 (2012-2016) et Ecoantibio 2 (2017-2022) a permis de grandes avancées en matière de lutte contre l'antibiorésistance. Ainsi, ces nouveaux travaux d'expertise préparent la mise en place d'un plan Ecoantibio 3 avec l'ambition de préserver les progrès accomplis et traduire en mesures opérationnelles les orientations de la feuille de route interministérielle à venir de maîtrise de l'antibiorésistance.

Au cours de la présente expertise, le GT a développé une méthode de hiérarchisation de couples bactérie/famille d'antibiotiques présents dans le secteur animal et présentant un intérêt majeur pour la santé humaine. L'Agence souligne qu'il s'agit de la première liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques élaborée à l'échelle française, dont l'objectif est d'apporter les éléments scientifiques en appui de la décision du gestionnaire, quant aux actions à mettre en œuvre lors de la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les animaux de production (et leurs produits dérivés, notamment tout au long de la chaîne alimentaire) et les animaux de compagnie/de loisirs.

Les experts ont identifié 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques présents dans le secteur animal et jugés préoccupants pour la santé publique, parmi lesquels cinq sont jugés très préoccupants et classés dans un groupe « hautement prioritaires ». Sur la base de cette liste, l'Agence recommande plus particulièrement un renforcement de la surveillance des cinq couples de ce groupe (Enterobacterales/carbapénèmes, Enterobacterales/C3-4G, *Staphylococcus aureus*/méricilline, Enterobacterales/fluoroquinolones et Enterobacterales/polymyxines) par le séquençage du génome entier des bactéries lors de l'identification de cas de résistance. Ce séquençage permettra d'identifier les liens épidémiologiques entre les trois secteurs - populations animales, humaines et environnement - et de quantifier les bactéries résistantes aux antibiotiques isolées des animaux et celles responsables d'infections chez les humains. Bien que l'approche moléculaire ne soit à ce jour pas généralisée, sa valeur ajoutée par rapport aux outils disponibles pourra être évaluée.

Certaines situations de contacts (directs avec un animal de production ou de compagnie ou indirects à travers la voie alimentaire), constituent des voies de transmission privilégiées de l'antibiorésistance entre le secteur animal et le secteur humain. Cependant, l'Agence considère qu'au stade actuel des connaissances, les animaux de production et de compagnie ne représentent pas une source majeure de diffusion de l'antibiorésistance aux humains.

Au vu des données actuelles, la transmission des résistances bactériennes entre le secteur animal et le secteur humain apparaît limitée et/ou sont souvent maîtrisée (par exemple : mesures de biosécurité dans les élevages, bonnes pratiques d'hygiène au sein des cliniques vétérinaires, cuisson des aliments, etc.). Néanmoins, avec la mondialisation et l'intensification des échanges entre les zones géographiques, les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent être disséminés très rapidement. Aussi, l'Agence appelle à renforcer la surveillance des denrées alimentaires et des animaux vivants en provenance de pays hors de l'UE, qui présentent des niveaux particulièrement élevés de résistance. En effet, de telles importations favoriseraient l'introduction, sur le territoire français, de bactéries portant de nouveaux gènes de résistance à des antibiotiques voire même de bactéries multirésistantes, qui constituent un danger majeur pour la santé publique compte tenu des impasses thérapeutiques auxquelles elles peuvent conduire.

Au cours de cette expertise, plusieurs options de gestion assorties d'une identification de facteurs conditionnant leur conception et leur mise en œuvre ont été examinées. A titre indicatif, différents acteurs (éleveurs, vétérinaires, techniciens, professionnels d'établissement d'abattage, épidémiologistes etc.) contribuant ou affectés par la mise en œuvre des mesures de gestion, ont également identifiés.

L'Agence rappelle que les décisions administratives et politiques quant aux choix de mesures de gestion sont appelées à être préalablement fondées sur une évaluation de risques, associée à une analyse contextuelle considérant l'ensemble des dimensions épidémiologiques, cognitives, sociopolitiques, économiques, organisationnelles ou encore infrastructurelles de la situation.

Dans cette lignée, au-delà des seuls dispositifs informationnels ou incitatifs visant les individus, l'élaboration et la mise en œuvre de mesures de gestion requièrent une approche collective, participative et systémique.

A tous ces égards, l'Agence souligne la nécessité d'impliquer les parties prenantes le plus tôt possible dans le processus de conception des mesures de gestion. Elle souligne plus largement que la coordination des différents acteurs dans la conception et la mise en œuvre de mesure de gestion est centrale, et que les passerelles entre le secteur de la santé humaine et celui de la santé animale sont à consolider.

Néanmoins, les données de la littérature sur les conséquences économiques et sociales de l'antibiorésistance ainsi que sur la mise en œuvre et les effets de mesures de gestion dans le secteur animal sont lacunaires. Aussi, l'Agence recommande de développer des travaux de recherche au niveau des filières animales et des territoires, en se fondant sur les connaissances scientifiques et les remontées d'informations des acteurs de terrain.

Enfin, la maîtrise de l'antibiorésistance dans le secteur animal est une composante indispensable de la maîtrise de l'antibiorésistance en général. Elle est emblématique de l'interdépendance de la santé humaine, de la santé animale et de celle des écosystèmes. A ce titre, ces travaux s'inscrivent totalement dans une approche intégrative « *Une seule santé* ».

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Antibiorésistance, antibiotiques, bactérie résistante aux antibiotiques, animaux de production, animaux de compagnie, profil de risque, évaluation de risque, médecine humaine, médecine vétérinaire, mesures de gestion, une seule santé, multirésistance, coûts.

Antimicrobial resistance, antibiotics, bacteria resistant to antibiotics, livestock, pets, risk profile, risk assessment, human medicine, veterinary medicine, control measures, One Health, multi-drug resistance, costs.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2023). Élaboration d'une liste de combinaisons « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal à l'humain et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire (saisine 2020-SA-0066). Maisons-Alfort : Anses, 32 p.

Annexe 1 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/carbapénèmes

1- Informations sur le danger

- Gènes portés par des plasmides potentiellement conjugatifs, connus pour leur grande efficacité de transfert ;
- Antibiotiques d'importance critique en médecine humaine mais non autorisés en médecine vétérinaire

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille et le bovin, à partir des données issues du réseau Résapath ;
- isolement sporadique chez les animaux de compagnie (chien et chat) à partir d'enquêtes en clinique vétérinaire.

Dans la chaîne alimentaire :

- absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille ou le veau à l'abattoir, ou dans les viandes fraîches à la distribution en France.
- depuis 2021, émergence signalée dans quatre pays de l'UE de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez les porcs ou les jeunes bovins à l'abattoir ou dans les viandes fraîches à la distribution.

Chez les humains :

- prévalence très faible des infections à EPC dues à des mesures de contrôle très strictes de la diffusion en France ;
- nette tendance à l'augmentation des épisodes impliquant des patients porteurs à l'hôpital depuis 2012.

- Exposition par voie alimentaire non documentée mais évolution à surveiller, au regard de la détection d'Enterobacterales VIM-1 chez des porcs et des volailles en Allemagne, OXA-181 chez les porcs et des bovins en Italie
- Exposition non documentée à ce jour par contact direct avec les animaux de production et de compagnie

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

Points de vigilance

Nécessité de disposer de données de prévalences précises chez les animaux de production et de compagnie, pour l'amélioration de la surveillance, avec un traçage possible de l'origine de la contamination

- Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital
- Peu d'alternatives thérapeutiques

Annexe 2 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/C3-4G

1- Informations sur le danger

- large dissémination, tous secteurs confondus, des gènes conférant la résistance de type BLSE → localisation plasmidique et succès épidémique de certains plasmides/clones bactériens ;
- antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire et médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- diminution significative de la proportion de souches *E. coli* résistantes aux C3-4G entre 2011 et 2021 chez les animaux de production (bovin, porc et volaille), qui semble se stabiliser à des taux faibles à très faibles ;
- faible proportion de souches *E. coli* résistantes aux C3-4G chez le chien, chat et le cheval en 2021, avec une tendance à la baisse chez le chien et le chat depuis 10 ans.

Dans la chaîne alimentaire :

- tendance significativement à la baisse chez le veau et le poulet, et stable chez le porc et la dinde au niveau de l'abattoir pour la période 2014-2021 ;
- proportion de souches *E. coli* productrices de BLSE/AmpC très faible dans les viandes de bœuf et de porc en 2019/2020 et diminution significative de la proportion de souches *E. coli* productrices de BLSE/AmpC dans la viande de poulet entre 2016 et 2020.

Chez les humains :

- dans le secteur hospitalier, tendance à la diminution encourageante entre 2017 et 2019, après une augmentation continue depuis plus de 10 ans → prévalence hétérogène selon les espèces, estimée à faible pour *E. coli* et élevée pour *K. pneumoniae* ;
- prévalence faible en ville et en EHPAD.

Expositions documentées par voie alimentaire et contact direct avec les animaux de production et de compagnie

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

- Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital
- Existence d'alternatives thérapeutiques

Points de vigilance

- Surveillance de la prévalence pour identifier toute évolution significative
- Point de vigilance chez les équidés, une légère augmentation de la résistance ayant été constatée depuis l'année 2019

Annexe 3 : Synthèse du profil de risque pour le couple *Staphylococcus aureus*/méricilline

1- Informations sur le danger

- gène *mecA* (ou *mecC* dans une moindre mesure) localisé sur un élément génétique mobile ;
- dissémination par bouffées de clones ayant un succès épidémiologique supérieur aux autres ;
- absence d'autorisation de médicaments vétérinaires contenant de la méricilline dans l'UE mais autorisation des Pénicillines M ;
- absence d'utilisation de la méricilline chez les humains mais administration de Pénicillines M ;
- classification des Pénicillines M comme antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire et hautement importants en médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- identifications rares de souches de SARM chez le bovin et la volaille ;
- augmentation de la proportion de SARM au sein des élevages de porcs détenant des truies en France entre 2008 et 2021 passant de 3 % à plus de 40 % ;
- tendance à l'augmentation de la proportion de souches résistantes à la céfoxitine chez le chien entre 2018 et 2021 ;
- légère tendance à la diminution de la proportion de souches résistantes à la céfoxitine entre 2019 et 2021 chez le cheval.

Dans la chaîne alimentaire :

- absence de suivi dans le programme européen de surveillance à ce jour
- plan de surveillance ponctuel européen chez les porcs à l'abattoir en cours de discussion pour 2025.

Chez les humains :

Prévalence modérée des SARM, en nette diminution les 20 dernières années, exception faite de l'année 2020 impactée par les modifications de prises en charge hospitalières lors de la pandémie Covid-19.

Exposition par contact direct avec les animaux de production et de compagnie documentée, estimée comme la voie la plus importante par rapport à la voie alimentaire.

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

- Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital
- Peu d'options d'alternatives thérapeutiques

Points de vigilance

- Vigilance au niveau des élevages porcins
- Vigilance chez les chiens, une augmentation ayant été constatée pour l'année 2020
- Vigilance pour les animaux et les denrées alimentaires importées (porc en particulier), des SARM ayant été rapportés de façon récurrente en Europe et au niveau mondial

Annexe 4 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/fluoroquinolones

1- Informations sur le danger

- résistances de haut niveau principalement dues à des mutations chromosomiques ;
- gènes plasmidiques conférant une résistance de bas niveau → sélection de souches hautement résistantes aux fluoroquinolones et participation à la co-sélection de résistances à d'autres antibiotiques ;
- antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire et médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- faible proportion de souches de *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones isolées de pathologies digestives chez le veau ;
- faible proportion de souches de *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones chez la volaille et le porc avec une tendance à la diminution ;
- faible proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones chez le chien et le cheval, avec une tendance à la stabilité.

Dans la chaîne alimentaire :

- proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones faible chez le veau, modérée chez la dinde et élevée chez le poulet, avec une tendance à la diminution pour la période 2020/2021 ;
- proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones faible chez le porc avec une tendance à la stabilité pour la période 2014-2020 ;
- proportions de souches *E. coli* résistants aux C3-4G, aussi résistants aux fluoroquinolones → seules données disponibles de résistance aux fluoroquinolones chez des souches d'Enterobacterales dans les viandes à la distribution.

Chez les humains :

Prévalence modérée avec une tendance à la diminution depuis 2019, après plus de 5 ans de stabilité.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux de production et de compagnie non documentées à ce jour mais estimées probables notamment pour les volailles où les proportions observées sont modérées à élevées.

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

- Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital
- Nombreuses alternatives thérapeutiques

Annexe 5 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/polymyxines

1- Informations sur le danger

- résistance chez les Enterobacterales essentiellement conférée par les gènes de type *mcr*, généralement plasmidiques mais parfois sur des éléments génétiques mobiles insérés sur le chromosome (transposons) ;
- souches porteuses du gène *mcr-1* (le plus répandu) souvent multirésistantes ;
- antibiotiques très importants en médecine vétérinaire et d'importance critique en médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- proportion de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine très faible chez la volaille et faible chez le veau et le porcelet avec une diminution significative chez ces espèces depuis 2010 ;
- isolement sporadique de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine chez les animaux de compagnie (chien et chat).

Dans la chaîne alimentaire :

- proportion très faible à modérée de souches *Salmonella* et *E. coli* résistantes à la colistine isolées chez la volaille, le porc et le veau à l'abattoir pour la période 2020/2021, avec une tendance à la stabilité depuis 2014 ;
- données de résistance à la colistine chez des souches d'Enterobacterales dans les viandes à la distribution → uniquement dans le cadre de la surveillance des *E. coli* BLSE/AmpC/carba.

Chez les humains :

- absence de surveillance de la résistance à la colistine des souches d'Enterobacterales au niveau national et européen.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux non documentées à ce jour mais estimées négligeables.

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

- Absence de documentation de la mortalité hospitalière liée à ces infections
- Absence d'alternatives thérapeutiques si la souche est résistante à tous les antibiotiques, y compris la colistine (la colistine étant elle-même une alternative de dernier recours)

Annexe 6 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/ aminopénicillines

1- Informations sur le danger :

- résistance naturelle de certaines espèces due à des β -lactamases chromosomiques constitutives ou inductibles.
- résistance acquise due à des gènes plasmidiques, essentiellement de type TEM ou SHV, ou à des gènes de céphalosporinase de type AmpC, ou des gènes codant des BLSE ou des carbapénémases
- antibiotiques d'importance critique en médecine humaine et vétérinaire

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- proportion élevée de souches *E. coli* résistantes aux pénicillines chez les animaux de production et de compagnie, avec une tendance à la baisse depuis 10 ans chez la volaille, et une tendance à la hausse chez le chien, le chat et le cheval depuis 2018.

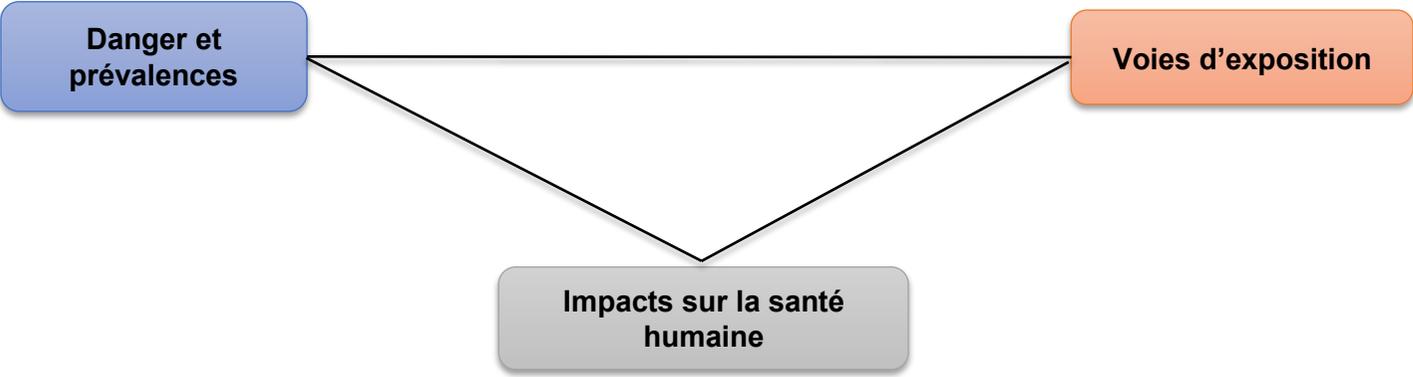
Dans la chaîne alimentaire :

- proportion élevée de souches d'Enterobacterales résistantes aux aminopénicillines isolées à l'abattoir, avec une tendance à la hausse chez le porc, et à la baisse chez le bovin et la volaille.

Chez les humains :

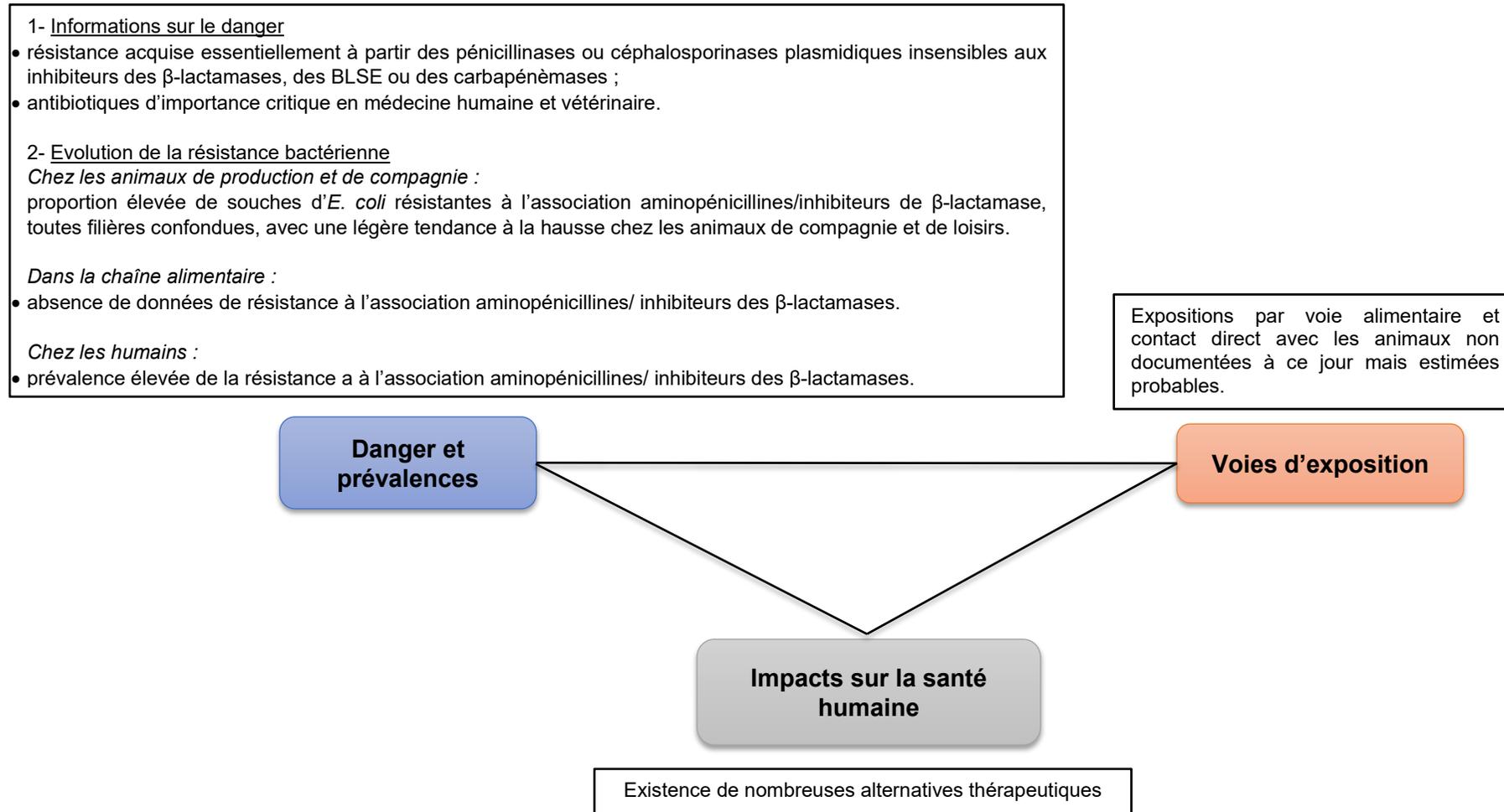
prévalence élevée de souches d'Enterobacterales résistantes aux aminopénicillines, en légère diminution par rapport à 2019.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux non documentées à ce jour mais estimées probables.

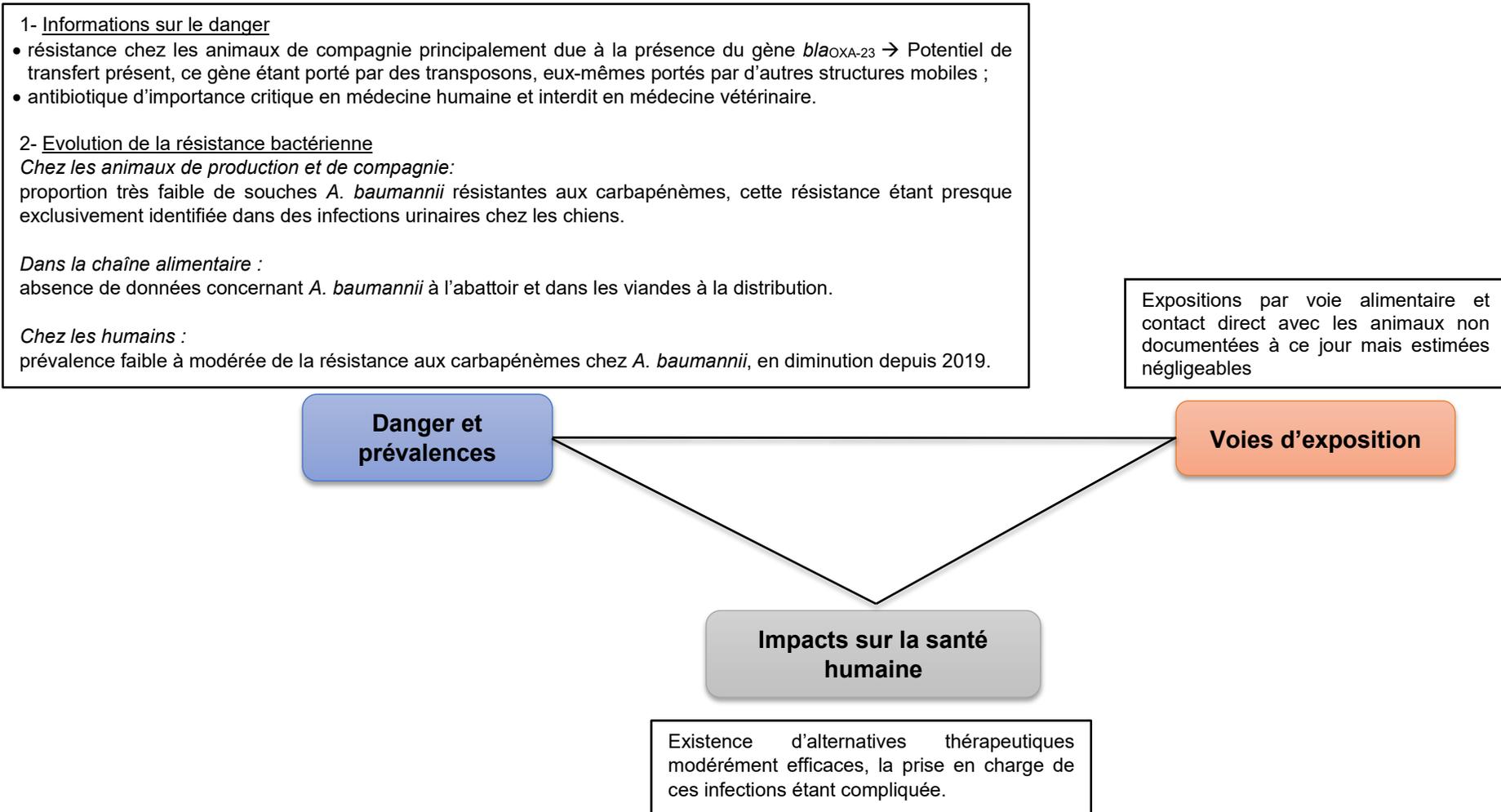


Existence de nombreuses alternatives thérapeutiques

Annexe 7 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases



Annexe 8 : Synthèse du profil de risque pour le couple *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes



Annexe 9 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/aminosides

1- Informations sur le danger

- résistance acquise essentiellement à partir de nombreux gènes plasmidiques codant des enzymes d'inactivation des aminosides ou de modification de la cible ARN 16S. Ces gènes sont souvent associés à des gènes de BLSE ou de carbapénèmase.
- antibiotique d'importance critique en médecine humaine et vétérinaire

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- proportion très faible à modérée de souches *E. coli* résistantes à la gentamicine chez le porc, la volaille, le chien et le chat ;
- proportion modérée de souches *E. coli* résistantes à la gentamicine chez le bovin et le cheval.

Dans la chaîne alimentaire :

proportion faible de souches *E. coli* résistantes à la gentamicine chez le poulet de chair à l'abattoir et dans les viandes fraîches à la distribution.

Chez les humains :

prévalence faible de la résistance aux aminosides des souches d'Enterobacterales, avec une tendance à la stabilité depuis ces 5 dernières années.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux non documentées à ce jour mais estimées négligeables.

**Danger et
prévalences**

Voies d'exposition

**Impacts sur la santé
humaine**

Nombreuses alternatives thérapeutiques

Annexe 10 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases

1- Informations sur le danger

- résistance due à des céphalosporinases plasmidiques (ex : CMY-2) actives sur certaines céphalosporines (ex : ceftazidime) et insensibles aux inhibiteurs des β -lactamases ;
- antibiotique d'importance critique en médecine humaine et interdit en médecine vétérinaire.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

absence de données disponibles, l'association céphalosporines/inhibiteurs des β -lactamases étant réservée à la médecine humaine.

Dans la chaîne alimentaire :

données le plus souvent combinées à celles des *E. coli* BLSE/AmpC. A partir de 2023, ces souches seront séquencées systématiquement ce qui permettra une analyse plus spécifique de ces données.

Chez les humains :

absence d'indicateur spécifique permettant la surveillance de cette résistance au niveau national.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux de production et de compagnie non documentées à ce jour.

**Danger et
prévalences**

Voies d'exposition

**Impacts sur la santé
humaine**

Nombreuses alternatives thérapeutiques
en cas de résistance isolée

Annexe 11 : Synthèse du profil de risque pour le couple *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénème

1- Informations sur le danger :

- trois mécanismes majeurs de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : acquisition de carbapénémases, altération de la porine OprD ou surexpression de pompes d'efflux ;
- mécanismes d'efflux et l'altération de la porine OprD non transmissibles horizontalement puisque chromosomiques → dissémination par diffusion clonale ;
- antibiotique d'importance critique en médecine humaine et interdit en médecine vétérinaire.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

absence d'identification à ce jour de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes chez des animaux de production. Les rares résistances identifiées l'ont été chez des animaux de compagnie.

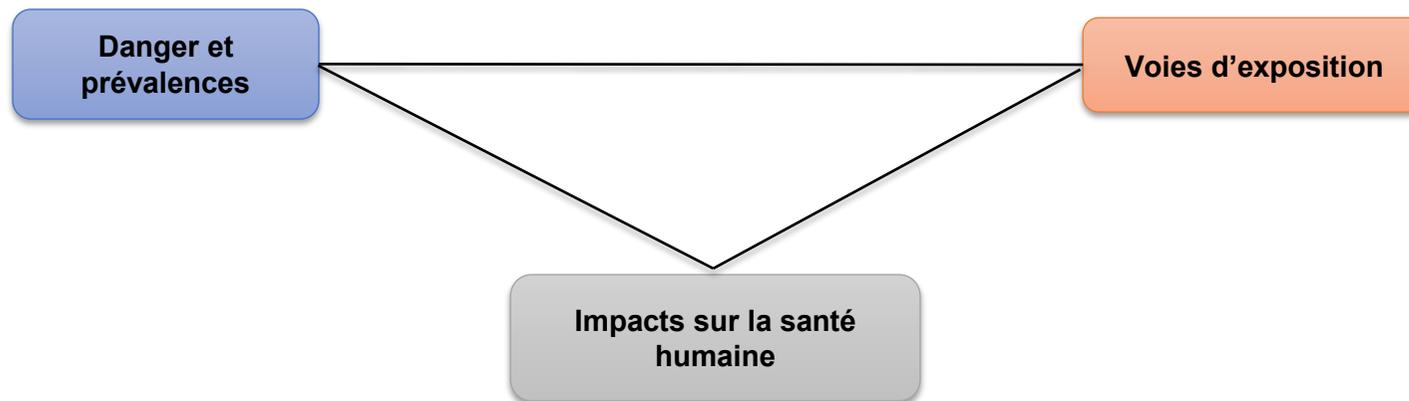
Dans la chaîne alimentaire :

absence de données concernant *P. aeruginosa* à l'abattoir et dans les viandes à la distribution.

Chez les humains :

prévalence modérée de la résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux non documentées à ce jour mais estimées négligeables.



Existence d'alternatives thérapeutiques mais modérément efficaces, la prise en charge de ces infections étant compliquée

Élaboration d'une liste de couples « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire

Saisine n° 2020-SA-0066

RAPPORT D'EXPERTISE COLLECTIVE

GT « ABR animaux »

Comité d'experts spécialisé « Santé et bien-être des animaux »

Juin 2023

Citation suggérée

Anses (2023). Élaboration d'une liste de combinaisons « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal à l'humain et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire (saisine 2020-SA-0066). Maisons-Alfort : Anses, 192 p.

Mots clés

Antibiorésistance, antibiotiques, bactérie résistante aux antibiotiques, animaux de production, animaux de compagnie, profil de risque, évaluation de risque, médecine humaine, médecine vétérinaire, mesures de gestion, une seule santé, multirésistance, coûts.

Key words

Antimicrobial resistance, antibiotics, bacteria resistant to antibiotics, livestock, pets, risk profile, risk assessment, human medicine, veterinary medicine, control measures, One Health, multi-drug resistance, costs.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Eric OSWALD – Professeur des universités/praticien hospitalier, Université Paul Sabatier Toulouse III/CHU de Toulouse – microbiologie, infectiologie, épidémiologie, hygiène hospitalière.

Membres

M. Xavier BERTRAND – Professeur des universités/praticien hospitalier, Université de Franche-Comté/CHU de Besançon – Microbiologie, santé humaine, antibiorésistance.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Cheffe de service, Centre hospitalier de Niort – Épidémiologie, hygiène, microbiologie, antibiorésistance.

Mme Lucie COLLINEAU – Chargée de recherche, Anses Lyon – Épidémiologie, appréciation des risques, maladies infectieuses animales et zoonotiques, antibiorésistance.

Mme Mélanie COLOMB-COTINAT – Épidémiologiste, Santé publique France/Praticien hospitalier, CHU de Lyon – Épidémiologie, santé humaine, antibiorésistance.

Mme Maria-Eleni FILIPPITZI – Épidémiologiste vétérinaire, Université Aristote de Thessalonique – Épidémiologie, maladies infectieuses animales et zoonotiques, antibiorésistance.

M. Nicolas FORTANE – Chargé de recherche, INRAE – Sociologie, médecine vétérinaire, médicament vétérinaire, politiques publiques de santé animale, usages d'antibiotiques en élevage, antibiorésistance.

M. Olivier FORTINEAU – Docteur vétérinaire – Médicament vétérinaire, santé animale, usages d'antibiotiques en médecine vétérinaire.

M. Etienne GIRAUD – Chargé de recherche, INRAE Toulouse – Microbiologie, santé animale, antibiorésistance.

Mme Marisa HAENNI – Cheffe d'unité adjointe, Anses Lyon – Microbiologie, épidémiologie moléculaire, antibiorésistance.

Mme Florence HELLEC – Ingénieure d'étude, INRAE – Sociologie, enjeux agricoles, innovations.

M. Guillaume LHERMIE – Maître de conférences, ENVN – Economie de la santé, médecine vétérinaire.

M. Claude SAEGERMAN – Professeur, Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Liège - Épidémiologie, évaluation de risque, biosécurité.

RAPPORTEURS

M. Kevin BOUILLER – Maître de conférence des universités/praticien hospitalier, CHU de Besançon – Infectiologie, santé humaine, antibiorésistance.

Mme Béatrice ROSOLEN – Praticien hospitalier, CHU de Besançon – Infectiologie, santé humaine, antibiorésistance.

M. Bruno VENTELOU – Directeur de recherche, CNRS – Économie de la santé, évaluation de la performance de politiques, programmes et systèmes de santé.

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES Santé et bien-être des animaux (SABA) : 11 mai 2023

Président

M. Gilles MEYER – Professeur, ENVT - Virologie, immunologie, vaccinologie, maladies des ruminants

Membres

M. Xavier BAILLY – Ingénieur de recherche, INRAE Saint-Genès-Champanelle - Épidémiologie moléculaire, écologie de la santé, épidémio-surveillance, modélisation, bactériologie.

Mme Catherine BELLOC – Professeur, Oniris - Infectiologie, approche intégrée de la santé animale, maladies des monogastriques.

M. Stéphane BERTAGNOLI – Professeur, ENVT - Virologie, immunologie, vaccination, maladies des lagomorphes.

M. Alain BOISSY – Directeur de Recherche, INRAE Clermont-Ferrand, Theix - Bien-être animal.

Mme Séverine BOULLIER – Professeur, ENVT – Immunologie, vaccinologie.

M. Henri-Jean BOULOUIS – Retraité, ENVA - Bactériologie, diagnostic de laboratoire, immunologie, vaccinologie.

M. Eric CARDINALE – Directeur Adjoint UMR Astre, CIRAD Montpellier - Épidémiologie, Microbiologie, zoonoses, maladies infectieuses, AMR, *One Health*.

Mme Aurélie COURCOUL – Directrice de la recherche et des études doctorales, Oniris - Épidémiologie, appréciation des risques (modélisation), réglementation.

Mme Alice DE BOYER DES ROCHES – Maître de conférences, VetAgro Sup - Bien-être animal, animaux de rente, douleur, comportement, zootechnie.

Mme Barbara DUFOUR – Professeur émérite, ENVA - Épidémiologie, maladies infectieuses, analyse du risque, zoonoses, lutte collective.

M. Veasna DUONG – Chef de l'unité de virologie, Institut Pasteur du Cambodge - Virus émergents, zoonoses, diagnostic moléculaire et sérologique, enquêtes épidémiologiques, maladies vectorielles, *One Health*, Asie.

Mme Emmanuelle GILOT-FROMONT – Professeur, VetAgro Sup – Épidémiologie quantitative, évaluation de risque, interface faune sauvage-animaux domestiques, maladies réglementées.

M. Etienne GIRAUD – Chargé de recherche, INRAE Toulouse – Microbiologie, antibiotiques, antibiorésistance, environnement, écologie microbienne.

M. Lionel GRISOT – Vétérinaire libéral - Médecine vétérinaire, médicament vétérinaire, maladies des ruminants.

Mme Claire GUINAT – Chargée de recherche, INRAE Toulouse - Épidémiologie, génétique (analyses phylodynamiques), maladies infectieuses.

Mme Nadia HADDAD – Professeur, ENVA - Infectiologie, maladies réglementées, zoonoses.

Mme Elsa JOURDAIN – Chargée de recherche, INRAE Clermont-Ferrand, Theix - Zoonoses, épidémiologie, interface faune sauvage-animaux domestiques.

M. Hervé JUIN – Ingénieur de recherche, INRAE Centre Poitou-Charentes – Bien-être animal, physiologie et nutrition des volailles.

Mme Sophie LE BOUQUIN-LENEVEU – Cheffe d'unité adjointe, unité EPISABE, Anses Ploufragan-Plouzané-Niort - Épidémiologie, évaluation de risque, approche intégrée de la santé animale

Mme Caroline LE MARÉCHAL – Chargée de projet - Responsable LNR botulisme aviaire, Anses Ploufragan-Plouzané-Niort - Bactériologie, diagnostic de laboratoire, zoonose, botulisme aviaire, clostridies.

Mme Sophie LE PODER – Maître de conférences, ENVA - virologie, immunologie, vaccinologie.

M. Yves MILLEMANN – Professeur, ENVA – Pathologie des ruminants, infectiologie, antibiorésistance, médicament vétérinaire.

M. Pierre MORMÈDE – Directeur de recherche émérite, INRAE - Bien-être animal, stress.

Mme Carole PEROZ – Maître de conférences, VetAgro Sup – Infectiologie, maladies réglementées, approche intégrée de la santé animale.

Mme Claire PONSART – Cheffe de l'unité des zoonoses bactériennes, Laboratoire de santé animale, Anses Maisons-Alfort - Bactériologie, zoonoses, diagnostic de laboratoire.

Mme Céline RICHOMME – Chargée de projets scientifiques, Laboratoire de la rage et de la faune sauvage, Anses Nancy - Épidémiologie, faune sauvage, interface faune sauvage-animaux domestiques, écologie.

M. Claude SAEGERMAN – Professeur, Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Liège - Épidémiologie, évaluation de risque.

M. Jean-François VALARCHER – Professeur, Swedish university of agricultural sciences (SLU) – Pathologie des ruminants, infectiologie, Immunologie, épidémiologie.

Mme Isabelle VALLÉE – Chef de l'unité BIPAR, Responsable du LNR Parasites transmis par les aliments, Anses Maisons-Alfort – Parasitologie, zoonoses, immunologie, diagnostic.

Mme Agnès WARET-SZKUTA – Maître de conférences, ENVT – Pathologie porcine, épidémiologie.

Mme Natacha WORONOFF-REHN – Directrice, laboratoire vétérinaire départemental du Doubs – Infectiologie, parasitologie immunologie, biologie moléculaire, diagnostic.

■ CES Évaluation des risques biologiques liés aux aliments (BIORISK)

Président

M. Philippe FRAVALO – Professeur, CNAM – Microbiologie des aliments, filières viandes, dangers bactériens, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes*, méthodes (dont métagénomique 16S des contenus digestifs et des surfaces, caractérisation moléculaire des dangers), élevage /abattage.

Membres

M. Frédéric AUVRAY – Ingénieur de recherche, ENVT – Microbiologie des aliments et écologie microbienne, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, bactéries pathogènes zoonotiques, microbiote, bactériophages, diagnostic microbiologique et séquençage de génomes.

M. Mickaël BONI – Vétérinaire en chef, chef d'unité, Institut de recherche biomédicale des armées – Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH, épidémiologie des eaux usées.

M. Frédéric BORGES – Maître de conférences, Université de Lorraine – *Listeria*, génie génétique, biopréservation, écosystèmes alimentaires fermentées, génotypage, phénotypage, HACCP.

M. Gilles BORNERT – Vétérinaire en chef, Service de santé des armées de Rennes – Microbiologie des aliments et des eaux, écologie microbienne, réglementation, sécurité sanitaire des aliments, HACCP, filière eau et restauration collective.

M. Frédéric CARLIN – Directeur de recherche, INRAE – Bactéries sporulées, *Bacillus*, *Clostridium*, effets des procédés, microbiologie prévisionnelle, produits végétaux.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Cheffe de service, Centre hospitalier de Niort – Hygiène des aliments, épidémiologie, microbiologie des aliments, plan de maîtrise sanitaire, EDCH.

Mme Monika COTON – Maître de conférences, Université de Brest – Microbiologie des aliments, produits fermentés, mycologie, écologie microbienne, métabolites secondaires (dont mycotoxines, amines biogènes, composés volatils), méthodes analytiques, biologie moléculaire.

M. Georges DAUBE – Professeur des universités, Université de Liège – Microbiologie des aliments, évaluation quantitative de risques microbiologiques, HACCP, bonnes pratiques d'hygiène, filière viande et lait.

Mme Noémie DESRIAC – Maître de conférences, Université Bretagne occidentale – Microbiologie des aliments, bactéries sporulées, mécanismes d'adaptation des micro-organismes au stress, microbiologie prévisionnelle.

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – Professeur, AgroParisTech – Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation bactérienne au stress (dont conservateurs, désinfectants, réfrigération), biochimie membranaire, *Listeria monocytogenes*.

M. Michel FEDERIGHI – Professeur, ENVA – Microbiologie des aliments, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers, HACCP, filières et technologies alimentaires des viandes et des produits transformés.

M. Michel GAUTIER – Professeur, Institut Agro Rennes-Angers – Microbiologie alimentaire, biologie moléculaire, OGM microbiens, bactériophages, aliments fermentés, bactéries pathogènes.

Mme Michèle GOURMELON – Chargée de recherche, IFREMER – Bactériologie et biologie moléculaire, écologie microbienne des milieux marins côtiers dont coquillages et zones conchylicoles et du continuum terre-mer, bactéries environnementales et d'intérêt sanitaire, *Campylobacter*.

Mme Sandrine GUILLOU – Ingénieur de recherche, Oniris – Evaluation des risques sanitaires, microbiologie et écologie microbienne des aliments, modélisation, *Campylobacter*, procédés de décontamination, méthode de détection, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux, filière volaille.

M. Stéphane GUYOT – Maître de conférences, Institut Agro Dijon – Microbiologie des aliments, poudres alimentaires, pathogènes, bactéries, virus, procédés de décontamination, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux.

M. Didier HILAIRE – Ingénieur, adjoint innovation ouverte/architecte décontamination et contre-mesures médicales NRBC, Direction générale pour l'armement – Toxines bactériennes et végétales, toxines botuliques, risques biologiques, décontamination et identification des agents biologiques.

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Médecin épidémiologiste, chargée de projet scientifique, SpF – Epidémiologie des maladies entériques et zoonoses, investigations.

Mme Claire LE HENAFF-LE MARREC – Professeur des universités, Bordeaux INP, INRAE – Microbiologie des aliments, écologie microbienne, bactéries lactiques, bactériophages, fermentation malo-lactique.

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Directrice de recherche, Laboratoire de sécurité des aliments, Anses Maisons-Alfort – Virologie alimentaire, méthodes de détection, procédés de décontamination.

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – Ingénieure de recherche, INRAE – Appréciation quantitative du risque microbiologique, modélisation, microbiologie prévisionnelle, évaluation risque-bénéfices et multicritères, statistiques appliquées.

M. Eric OSWALD – Professeur des universités/praticien hospitalier, Université Paul Sabatier Toulouse III/CHU de Toulouse – Pathogénicité bactérienne, toxines, *Escherichia coli*, antibiorésistance, génomique microbienne, microbiote, *One Health*, infectiologie.

Mme Nadia OULAHAL – Maître de conférences, Université Claude-Bernard Lyon 1 – Microbiologie des aliments, hygiène des aliments, interactions biomolécules antimicrobiennes - aliments, écosystème microbien alimentaire, biofilms, biopréservation.

M. Pascal PIVETEAU – Directeur de recherche, INRAE – *Listeria monocytogenes*, écologie microbienne, écologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements, systèmes alimentaires, filière végétaux.

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Professeur des universités, Université Montpellier – Sécurité sanitaire des aliments, microbiologie alimentaire et industrielle, mycologie, mycotoxines, écologie microbienne, technologie alimentaire, HACCP, biotechnologie, filières fruits, café et cacao.

Mme Régine TALON – Directrice de recherche, chargée de mission, INRAE – Sciences des aliments, écologie microbienne, produits fermentés, ferments, bactéries pathogènes, filières viande et lait.

Mme Isabelle VILLENA – Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Chef de service Hôpital Reims, Directeur du CNR de la Toxoplasmose CHU Reims, Université Reims Champagne-Ardenne – Evaluation des risques sanitaires, parasitologie, mycologie médicale, infectiologie clinique, épidémiologie, biologie moléculaire.

PARTICIPATION ANSES

Contributions scientifiques aux travaux du GT

M. Damien BOUCHARD – Expert antibiotique et antibiorésistance, Mission antibiorésistance – ANMV, Anses Fougères.

Mme Sophie GRANIER – Responsable du LNR Résistance Antimicrobienne, Anses Fougères.

M. Jean-Yves MADEC – Directeur scientifique de l'axe Antibiorésistance et Chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactérienne, Anses Lyon.

M. Gérard MOULIN – Adjoint au directeur – ANMV, Anses Fougères.

Coordination scientifique

Mme Frédérique AUDIAT-PERRIN – Coordinatrice scientifique, DER-UERALIM, Anses Maisons-Alfort.

Mme Fanny DEBIL – Coordinatrice d'études en sciences sociales, DiSSES, Anses Maisons-Alfort.

Mme Charlotte DUNOYER – Directrice scientifique santé et bien-être des animaux, DSP, Anses Maisons-Alfort.

Mme Elissa KHAMISSE – Cheffe de projets scientifiques, DER-UBSA₂V, Anses Maisons-Alfort.

M. Legrand SAINT-CYR – Coordinateur d'études en analyse socio-économique, DiSSES, Anses Maisons-Alfort.

Secrétariat administratif

M. Régis MOLINET – Assistant administratif, SAE, Anses Maisons-Alfort.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	12
Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux	17
1.1 Contexte de la saisine	17
1.2 Objet de la saisine	18
1.3 Modalités de traitement	19
1.3.1 Organisation	19
1.3.2 Cadrage de l'expertise.....	19
1.3.3 Moyens mis en œuvre	21
1.3.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	22
2 Généralités sur l'antibiorésistance	23
2.1 Définition de la résistance.....	23
2.2 Mécanismes de la résistance aux antibiotiques	24
2.3 Modes de dissémination de la résistance aux antibiotiques	25
2.4 L'antibiorésistance, un problème public et politique	26
2.4.1 Un objet de nombreuses politiques publiques.....	26
2.4.2 Un enjeu multidimensionnel.....	27
3 L'antibiorésistance et sa surveillance	30
3.1 Surveillance des usages d'antibiotiques	30
3.1.1 En médecine vétérinaire	30
3.1.2 En médecine humaine	30
3.2 Surveillance de l'antibiorésistance	31
3.2.1 En médecine vétérinaire	31
3.2.2 En médecine humaine	33
4 Élaboration de la liste des couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire 34	
4.1 Méthodologie générale	34
4.1.1 Liste initiale des couples bactérie/famille d'antibiotiques.....	36
4.1.2 Sélection des couples bactérie/famille d'antibiotiques à hiérarchiser	37
4.1.3 Hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques.....	38
4.2 Résultats de l'élucation d'experts	39
4.2.1 Présentation des résultats	39
4.2.2 Analyse de sensibilité	42

4.2.3	Discussion des résultats	44
4.3	Réflexions sur l'intégration d'un critère de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques	45
4.3.1	Estimation des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques	45
4.3.2	Non prise en compte des coûts en santé humaine dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques	47
4.3.3	Pistes d'amélioration pour l'estimation des coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance.....	48
5	Profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire	50
5.1	Définition d'un profil de risque.....	50
5.2	Méthodologie d'élaboration des profils de risque	50
5.2.1	Identification du danger et données de prévalences	50
5.2.2	Exposition humaine	52
5.2.3	Impacts sur la santé publique	53
5.3	Élaboration des profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotique	53
5.3.1	Habitats, maladies associées et voies de transmission des bactéries d'intérêt	53
5.3.2	Caractéristiques des couples hautement prioritaires.....	56
5.3.3	Profils de risque des couples prioritaires	74
5.4	Facteurs aggravants de l'antibiorésistance et de sa diffusion	92
5.4.1	Multirésistances et co-sélection	92
5.4.2	Importation de l'antibiorésistance	93
6	Options de gestion proposées par le GT pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques.....	97
6.1	Avant-propos.....	97
6.2	Une diversité de facteurs à considérer pour favoriser l'application de mesures de gestion	97
6.2.1	Contexte épidémiologique	97
6.2.2	Le regard des sciences sociales sur l'applicabilité des mesures de gestion : des pistes issues d'une revue de littérature sur la gestion des maladies infectieuses animales (MIA).....	98
6.3	Options de gestion mobilisables pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques	108
6.3.1	Couples hautement prioritaires	109
6.3.2	Couples prioritaires.....	116
6.4	Acteurs concernés par les options de gestion proposées par le GT.....	120
6.5	Perspectives.....	121
6.6	Proposition d'outil d'aide à la décision	122
7	Synthèse, conclusions et recommandations du GT	125
7.1	Synthèse et conclusions du GT	125

7.1.1	Élaboration de la liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires.....	125
7.1.2	Profils de risque.....	127
7.1.3	Options de gestion mobilisables pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques	129
7.2	Recommandations du GT.....	131
7.2.1	En matière d'amélioration de la surveillance des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires	131
7.2.2	En matière d'amélioration des mesures de biosécurité et d'hygiène.....	132
7.2.3	En matière de recherche et de surveillance intégrée de l'antibiorésistance	133
8	Incertitudes	135
9	Bibliographie	137
9.1	Publications.....	137
9.2	Législation et réglementation.....	157
Annexe 1: Origine des bactéries résistantes et voies de transfert des flux de résistance (Boireau 2019).....		160
Annexe 2 : Lettre de la saisine		161
Annexe 3 : Listes existantes de couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborées par des organismes internationaux, européens et français		163
Annexe 4 : Liste initiale des 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques et filtres d'exclusion et d'inclusion		166
Annexe 5 : Analyse des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques.....		169
1-	Données utilisées	172
1-	Coûts d'hospitalisation attribuables aux SARM, Enterobacterales/C3-4G et <i>K. pneumoniae</i> /carbapénèmes en France en 2016.....	177
Annexe 6 : Exemple de grille de notation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques pour le critère « transmissibilité »		183
Annexe 8 : Antibiotiques appartenant aux C3-4G ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements en fonction des espèces animales cibles		187
Annexe 9 : Antibiotiques appartenant aux fluoroquinolones ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements en fonction des espèces animales cibles.....		188
Annexe 10 : Récapitulatif des antibiotiques appartenant aux polymyxines ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements chez les espèces animales cibles.....		189
Annexe 11 : Récapitulatif des antibiotiques appartenant aux aminosides ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements chez les espèces animales cibles.....		190
Annexe 12 : Démarche de requête et sélection des publications relatives à la gestion des maladies infectieuses animales		192

Sigles et abréviations

ABR : Antibiorésistance
AB2R : Antibiotiques, Biocides, Résidus et Résistance
ALEA : Animal level of exposure to antimicrobials (indicateur du niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques)
AME : Aminoglycoside-modifying enzyme
AMEG : Antimicrobial advice ad hoc expert group
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire
ARS : Agence régionale de santé
ATB : Antibiotique
ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique
BIORISK : Risques biologiques dans les aliments
BIPAR : Biologie et immunologie parasitaire
BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu
BMR : Bactérie multirésistante
C3-4G : Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations
CAP : Consentement à payer
CASFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CES : Comité d'experts spécialisé
CHU : Centre hospitalier universitaire
CIM : Classification Internationale des maladies
CLSI : Clinical and laboratory standards institute
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CNAM : Conservatoire national des arts et métiers
CNR : Centre national de référence
CNRS : Centre national de la recherche scientifique
CPias : Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins
CRPM : Code rural et de la pêche maritime
DER : Direction de l'évaluation des risques
DCIR : Datamart consommation inter-régimes
DDJ : Dose définie journalière
DDPP : Direction départementale de la protection des populations
DGAI : Direction générale de l'alimentation
DiSSES : Direction des sciences sociales, économie et société
DSP : Direction de la stratégie et des programmes
EARS-Net : European antimicrobial resistance surveillance network (Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques)
EARS-Vet : European antimicrobial resistance surveillance network in veterinary medicine (Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire)
ECDC : European center for disease prevention and control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)
ECOFF : Epidemiological cut-Off
EDCH : Eaux destinées à la consommation humaine
EFSA : European food safety authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)
EGM : Élément génétique mobile
EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : European medicines agency (Agence européenne des médicaments)
ENVA : École nationale vétérinaire d'Alfort
ENVT : École nationale vétérinaire de Toulouse
EPISABE : Épidémiologie, santé et bien-être
ES : Établissement de santé
ESAC-Net : European surveillance of antimicrobial consumption network (Réseau européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques)
EUCAST : European committee on antimicrobial susceptibility testing (Comité européen des antibiogrammes)
EU-JAMRAI : Joint action antimicrobial resistance and healthcare-associated infections
FAO : Food and agriculture organization of the United Nations (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture)
GT : Groupe de travail
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point
HAS : Haute autorité de santé
INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
HQPAP : Hygiène et qualité des produits avicoles et porcins
JH : Journée d'hospitalisation
JIACRA : Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group
LAAF : Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt
LBM : Laboratoire de biologie médicale
LNR : Laboratoire national de référence
MBA : Mycoplasmiologie, Bactériologie et Antibiorésistance
MDR : Multi-drug resistance
MER : Méthodologie en évaluation des risques
MIA : Maladies infectieuses animales
NAC : Nouveaux animaux de compagnie
OMSA : Organisation mondiale de la santé animale (anciennement OIE - Office international des épizooties)
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
OMS : Organisation mondiale de la santé
PCR : Polymerase chain reaction (amplification en chaîne par polymérase)
PDR : Pan drug resistance
PIB : Produit intérieur brut
PLP : Protéine liant la pénicilline
PNUE : Programme des nations unies pour l'environnement
PRIMO : Mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance et des Infections associées aux soins, en soins de ville et en secteur médico-social
PROMISE : Professional community network on antimicrobial resistance (Méta-réseau professionnel de lutte contre l'antibiorésistance en France)
PROPIAS : Programme national d'actions pour la prévention des infections associées aux soins
PSPC : Plans de surveillance et de contrôle
RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
RAM : Résistance aux antimicrobiens
RéPias : Réseau national de surveillance et de prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins
Résapath : Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales
SABA : Santé et bien-être des animaux
SAE : Service d'appui à l'expertise

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SI : Séquence d'insertion

S/I/R : Sensible / Intermédiaire / Résistant (résultat d'antibiogramme)

SLU : Swedish university of agricultural sciences

UBSA2V : Unité d'évaluation des risques liés au bien-être, la santé, l'alimentation animale et aux vecteurs

UERALIM : Unité d'évaluation des risques biologiques dans les aliments

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des 32 couples d'intérêts bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT	37
Tableau 2 : Classement des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe 1 « hautement prioritaire » et au groupe 2 « prioritaire »	42
Tableau 3 : Analyse de sensibilité réalisée par l'observation des modifications de classement (rang décroissant d'importance) au retrait de chacun des critères de l'indice de criticité	43
Tableau 4 : Exemples d'acteurs concernés par la mise en œuvre des options de gestion en fonction du lieu d'isolement de la bactérie résistante	120
Tableau 5 : Prise en compte des incertitudes	135
Tableau 6 : Sources de données utilisées pour l'estimation des coûts en santé humaine pour les six couples bactérie/famille d'antibiotiques analysés	173
Tableau 7 : Nombre d'hospitalisations par site d'infection associés à une bactérie résistante à une famille d'antibiotique estimé en France métropolitaine en 2016	173
Tableau 8 : Nombre de cas d'infections associés et nombre d'années de vie perdues attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques estimés en France métropolitaine en 2015	174
Tableau 9 : Nombre de jours supplémentaires d'hospitalisation et coûts moyens supplémentaires des séjours hospitaliers par site d'infection avec de l'antibiorésistance estimés en France métropolitaine en 2015	175
Tableau 10 : Coûts d'hospitalisation attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France métropolitaine en 2016, exprimés selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %	178
Tableau 11 : Pertes économiques liées à l'absence au travail attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France en 2016, exprimées selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %	178
Tableau 12 : Pertes économiques liées aux décès prématurés attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France métropolitaine en 2015, exprimées selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %	179
Tableau 13 : Position des couples bactérie/famille d'antibiotiques considérant les pertes économiques liées aux décès et les autres critères sanitaires utilisés par le GT	180

Liste des figures

Figure 1 : Méthodologie générale de sélection et de hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborée par le GT « ABR animaux »	35
Figure 2 : Indice de criticité (moyenne et écart-type) pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques (n= 12 experts).....	40
Figure 3 : Arbre de régression [A] et distribution des valeurs de criticité [B] par groupe de couples bactérie/famille d'antibiotiques	41
Figure 4 : Voies d'exposition des humains à une bactérie résistante aux antibiotiques. Le compartiment environnemental n'est pas représenté sur ce schéma car hors champ de la saisine	52
Figure 5 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/carbapénèmes	58
Figure 6 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/C3-4G	62
Figure 7 : Synthèse du profil de risque pour le SARM	65
Figure 8 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/fluoroquinolones	69
Figure 9 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/polymyxines	73
Figure 10 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/aminopénicillines	77
Figure 11 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases	80
Figure 12 : Synthèse du profil de risque pour le couple <i>A. baumannii</i> /carbapénèmes	83
Figure 13 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/aminosides	86
Figure 14 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases	88
Figure 15 : Synthèse du profil de risque pour le couple <i>P. aeruginosa</i> /carbapénèmes	91
Figure 16 : Schéma conceptuel de l'articulation entre les différentes catégories de facteurs d'applicabilité de mesures de gestion dans la cadre du contrôle de l'antibiorésistance.	107
Figure 17 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'Enterobacterales/carbapénèmes chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.	111
Figure 18 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement Enterobacterales/C3-4G, Enterobacterales/fluoroquinolones et Enterobacterales/ polymyxines chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie. .	113
Figure 19: Options de gestion mobilisables en cas d'isolement de <i>S. aureus</i> /mécilline chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.	115
Figure 20 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'Enterobacterales/aminopénicillines, d'Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases, d'Enterobacterales/aminoglycosides ou d'Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.	117
Figure 21 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d' <i>A. baumannii</i> /carbapénèmes ou de <i>P. aeruginosa</i> /carbapénèmes chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.	119

1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux

1.1 Contexte de la saisine

L'antibiorésistance est une préoccupation majeure de santé publique, partagée par un très grand nombre d'acteurs de la santé humaine et animale au niveau mondial. D'après le règlement (UE) n°2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE, l'antibiorésistance est définie comme étant « l'aptitude d'un micro-organisme à survivre ou à se développer en présence d'une concentration d'un agent antimicrobien habituellement suffisante pour inhiber ou tuer des micro-organismes des mêmes espèces ».

Une étude publiée en 2022, estimait que 1,27 million de décès dans le monde étaient directement liés à l'antibiorésistance en 2019, soit près de trois fois plus que le paludisme (409 000 décès en 2019) ou deux fois plus que le sida (720 000 décès en 2019), selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Murray *et al.* 2022). En Europe, il a été estimé que plus de 670 000 infections à bactéries résistantes étaient survenues en 2015, conduisant à plus de 33 000 décès attribuables à ces infections, avec une nette augmentation depuis plus de dix ans (Cassini *et al.* 2019 ; ECDC 2022a).

En France, la prévention de l'antibiorésistance est encadrée au niveau national par plusieurs plans ministériels. En ce qui concerne la santé humaine, le ministère des Solidarités et de la santé a publié en février 2022 la nouvelle stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance. Cette stratégie s'inscrit dans la continuité de la feuille de route interministérielle de 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance et du Programme national d'actions pour la prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) de 2015, et comporte trois objectifs principaux :

- prévenir les infections courantes, comme les bronchites, les gastro-entérites, grâce à des gestes du quotidien d'hygiène et à la vaccination ;
- réduire le risque d'infections associées aux soins, notamment les infections nosocomiales ;
- préserver l'efficacité des antibiotiques.

Les deux piliers de cette stratégie sont, d'une part, les actions de prévention et contrôle des infections et, d'autre part, celles promouvant le bon usage des antibiotiques. La prévention de l'antibiorésistance est donc un défi à l'interface de plusieurs secteurs et disciplines. Il est maintenant clairement établi que les compartiments humains, animaux et environnementaux sont largement interconnectés et que des bactéries résistantes à des antibiotiques peuvent circuler entre ces différents compartiments. A ce titre, la problématique de l'antibiorésistance est particulièrement emblématique du concept *One Health*, selon lequel la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes sont étroitement liées et interdépendantes. Cette approche *One World-One Health* recommandée par les instances internationales depuis 2015 (OMS 2016 ; European Commission 2017), implique que des bactéries résistantes aux antibiotiques présentes chez les animaux de production ou de compagnie puissent être transférées aux humains, par transmission directe à travers des contacts rapprochés avec les animaux, ou indirecte à travers l'environnement, la voie aérienne, ou la consommation de produits alimentaires contaminés (Annexe 1). Toutefois, il est généralement difficile d'affirmer ou d'infirmer qu'une infection bactérienne chez les humains, qu'elle soit résistante à un antibiotique ou pas, est d'origine animale, humaine ou environnementale. Hormis certains cas par exemple de toxi-infections alimentaires, où un aliment d'origine animale est clairement incriminé, les investigations épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour établir formellement un lien causal. D'une façon générale, au stade actuel des connaissances, la contribution réelle du secteur animal aux infections bactériennes résistantes aux antibiotiques chez les humains est difficilement quantifiable. Cependant, les antibiotiques (ou familles

d'antibiotiques) utilisés chez les animaux étant pour la plupart les mêmes que ceux utilisés chez les humains (Moulin *et al.* 2008), la pression de sélection imposée par cette utilisation vétérinaire contribue à l'installation chez les animaux, de réservoirs de bactéries résistantes qui sont pathogènes pour les humains.

A défaut de connaître son niveau réel, l'existence d'un risque de transmission de l'animal aux humains de bactéries résistantes aux antibiotiques a incité les pouvoirs publics à promouvoir une utilisation plus raisonnée des antibiotiques chez les animaux. Dès les années 1990, l'utilisation de certains antibiotiques comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente a été interdite dans l'Union Européenne (UE). Les antibiotiques utilisés chez l'animal le sont maintenant uniquement en tant que médicaments permettant le traitement et la maîtrise des infections bactériennes et ils sont soumis à prescription vétérinaire.

En France, un effort important en médecine vétérinaire a été réalisé grâce à la mise en place de deux plans nationaux de lutte contre l'antibiorésistance (plans Ecoantibio). Le premier plan Ecoantibio, couvrant la période 2012-2016, visait une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en cinq ans, avec une attention particulière à l'utilisation des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine. L'objectif global du premier plan Ecoantibio a été atteint, avec une diminution de 36,5 % de l'exposition animale aux antibiotiques en cinq ans. La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 a ensuite fixé un objectif de réduction de 25 % en trois ans de l'utilisation des antibiotiques appartenant aux familles des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3-4G), en prenant l'année 2013 comme référence. Toutes espèces animales confondues, l'exposition aux fluoroquinolones et aux C3-4G a continué de diminuer, avec des baisses respectives de 87,3 % et de 94,3 % par rapport à 2013. Suite au premier plan Ecoantibio, le second plan Ecoantibio couvrant la période 2017-2022 visait un objectif de réduction de 50 % de l'exposition à la colistine en cinq ans en filière bovine, porcine et avicole (en prenant comme référence le niveau d'exposition moyen 2014-2015). Ce plan prévoyait également des actions de communication et de formation, l'accès à des alternatives aux antibiotiques et l'amélioration de la prévention des maladies animales. L'objectif de réduction de l'exposition à la colistine fixé par le second plan Ecoantibio a été dépassé, la diminution de l'exposition en filières bovine, porcine et avicole ayant atteint 66 % pour l'année 2022 (soit au-delà de la réduction de 50 % prévue par le plan).

1.2 Objet de la saisine

Le Code rural et de la pêche maritime (CRPM) pose les bases législatives et réglementaires (article L.201-1 et ses textes d'application) pour la prévention et la gestion des dangers sanitaires concernant les animaux, les aliments et les végétaux. A ce jour, les dangers catégorisés en application de ces textes ne traitent pas de la problématique de l'antibiorésistance, à l'exception de la présence de *Salmonella* Kentucky résistante à la ciprofloxacine réglementée en filière volaille. Dans ce contexte, la Direction générale de l'alimentation (DGAI) a saisi l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) le 11 mai 2020 (Annexe 2) pour apporter les éléments scientifiques en appui de la décision du gestionnaire, quant aux mesures à mettre en œuvre lors de la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les animaux de production (et leurs produits dérivés, notamment au long de la chaîne alimentaire) et chez les animaux de compagnie. Dans l'objectif de mettre en place des mesures de gestion, sans attendre une évaluation exhaustive des dangers sanitaires concernés, il est demandé à l'Anses :

- « Sur la base des données de surveillances nationales et européennes disponibles ainsi que des connaissances scientifiques actuelles, d'établir une liste courte de combinaisons d'« espèce

- bactérienne/phénotype de résistance » prioritaires susceptibles d'être présentes dans le secteur animal et jugées préoccupantes en terme de santé publique ;
- Pour cette liste de combinaisons prioritaires d'espèce bactérienne/phénotype de résistance, de décrire l'ensemble des connaissances disponibles sur chaque danger (profil de risque) ;
 - Sur la base de ces profils de risque, de proposer des mesures techniques visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes (et/ou des gènes de résistance qu'ils hébergent) de l'animal à l'Homme. »

Dans la suite du rapport, le terme « bactérie/famille d'antibiotiques » sera employé pour désigner la combinaison « espèce bactérienne/phénotype de résistance ». Une famille d'antibiotiques se définit par des substances apparentées, qui présentent un mode d'action similaire et pour lesquelles des résistances croisées existent. Généralement, les antibiotiques de la même famille possèdent des indications thérapeutiques et des effets indésirables proches.

1.3 Modalités de traitement

1.3.1 Organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine à un Groupe de Travail (GT) dédié intitulé « Antibiorésistance chez les animaux » (GT « ABR animaux »), rattaché au Comité d'experts spécialisé « Santé et bien-être des animaux » (CES SABA). Un rapporteur a été également nommé sur la question relative à la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques s'appuyant sur des critères économiques. Son travail a porté sur l'analyse des coûts en santé humaine attribuables à différents couples bactérie/famille d'antibiotiques. Les contributions produites ont servi de base au GT pour la rédaction des parties correspondantes du rapport d'expertise.

La mise en commun des contributions des experts et les débats collectifs se sont tenus en réunions plénières du GT, à raison d'une séance par mois, entre novembre 2020 et mai 2023. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences transversales et complémentaires.

Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES « Santé et bien-être des animaux » et au CES « Risques biologiques dans les aliments » (BIORISK) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, entre novembre 2021 et mai 2023. Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des deux CES.

Les travaux du GT « ABR animaux » ont été adoptés par le CES SABA le 11 mai 2023.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.3.2 Cadrage de l'expertise

Les travaux du GT ont comporté trois étapes pour atteindre l'objectif fixé par la saisine :

- une première étape au cours de laquelle le GT a développé une méthodologie de hiérarchisation afin d'établir une liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaire, susceptibles d'être présents dans le secteur animal (animaux de production et de compagnie) et jugés préoccupants en terme de santé publique. Pour cela, le GT a établi une liste initiale de couples bactérie/famille d'antibiotiques, à partir de travaux déjà conduits par des organisations et agences à l'échelle nationale, européenne et internationale. Des filtres d'exclusion et d'inclusion ont été ensuite appliqués permettant l'obtention d'une liste restreinte de couples bactérie/famille d'antibiotiques.

Une hiérarchisation des couples retenus, basée sur une élicitation des connaissances d'experts, a permis d'aboutir à la liste finale de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires pour la santé publique ;

- une deuxième étape portant sur la description de l'ensemble des connaissances scientifiques disponibles (profils de risque) pour chacun des couples prioritaires. Pour cela, le GT s'est inspiré d'une liste des éléments à prendre en considération pour l'élaboration d'un profil de risque figurant dans les lignes directrices du Codex alimentarius pour l'analyse des risques liés à la résistance des antimicrobiens d'origine alimentaire (Codex alimentarius 2011) ;
- une troisième étape portant sur des propositions de mesures de gestion visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes de l'animal vers les humains. Par ailleurs, l'objectif de proposition de mesures de réduction du risque de diffusion bactérienne appelle à distinguer schématiquement :
 - ✓ une approche d'amont, de prévention : il s'agit de lutter contre l'émergence d'une bactérie résistante (et non sa diffusion). Cet objectif renvoie notamment aux nombreuses politiques et mesures en place concernant la lutte contre l'antibiorésistance ;
 - ✓ une approche d'aval, de soin/correction : une fois sa présence constatée, il s'agit de lutter contre le maintien et la diffusion de la bactérie. La présente expertise concentrera notamment ses recommandations sur cette approche d'aval. Néanmoins, le GT rappelle que les mesures de régulation de la diffusion de bactéries résistantes ne sont pas antagonistes avec celles relatives à la lutte contre l'émergence. Par ailleurs, de mêmes instruments peuvent être communément utilisés en routine et en urgence, en prévention comme en soin, à court comme à moyen et long terme.

Il convient de noter que le GT a considéré comme ne faisant pas partie du champ de la saisine :

- la diffusion de la résistance aux antibiotiques vers les humains à travers l'environnement (milieux aquatiques et terrestres et la faune sauvage), cet aspect ayant fait l'objet d'un rapport publié par l'Anses en 2020 (Anses 2020) ;
- le rôle des animaux de zoo dans la transmission de l'antibiorésistance vers les humains ;
- la quantification de la contribution du réservoir animal dans la diffusion de l'antibiorésistance aux humains par rapport à d'autres réservoirs ;
- la surveillance des résistances bactériennes dans les filières cynicoles et aquacoles : les données collectées à partir du programme européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ne couvrent pas ces deux filières. De plus, les données issues du réseau d'épidémiologie des bactéries pathogènes animales (Résapath) pour la filière cynicole portent principalement sur les lapins de compagnie. Concernant la filière aquacole, les données du Résapath concernent les poissons d'élevage et visent en priorité des bactéries pathogènes qui diffèrent de celles retenues dans cette saisine. De plus, les données colligées issues du Résapath ne permettent pas actuellement de présenter des résultats d'antibiorésistance en raison du faible effectif des antibiogrammes adressés au réseau ainsi que de l'incertitude qui entoure la représentativité des données. Le GT rappelle aussi que pour ces deux filières, aucune autre source de données publiques n'est disponible ;
- l'évolution des résistances bactériennes et de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et les humains à l'échelle internationale ;
- les données de prévalences de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les viandes introduites depuis des pays hors de l'UE, étant donné que pour la France, cette surveillance a démarré en septembre 2022 et qu'au moment de la rédaction du rapport, ces données n'étaient pas encore disponibles

1.3.3 Moyens mis en œuvre

1.3.3.1 Données de surveillance

Afin de répondre aux questions de la saisine, le GT a exploité les données de surveillance des résistances bactériennes et les données d'exposition aux antibiotiques dans le secteur animal (animaux de production, y compris leurs produits dérivés au long de la chaîne alimentaire et animaux de compagnie/de loisirs) et le secteur humain (établissements de santé, établissements médico-sociaux et soins de ville), à l'échelle française et européenne.

- Données de surveillance des résistances bactériennes

Concernant la surveillance des résistances bactériennes chez les animaux de production et les animaux de compagnie/de loisirs, le GT s'est basé sur les données de surveillance des bactéries pathogènes d'origine animale résistantes à des antibiotiques, à partir des rapports annuels publiés par le Résapath. Les espèces animales de production retenues par le GT sont les bovins, porcs et volailles. Pour les animaux de compagnie et de loisirs, les données de surveillance du Résapath ciblent principalement les chiens, les chats et les chevaux. Des données de résistances bactériennes au niveau des environnements d'élevages (volailles), de l'abattoir et des viandes fraîches à la distribution ont été exploitées par le GT. Elles ont été obtenues à partir des rapports annuels des plans de surveillance et de contrôle (PSPC) mis en œuvre par la DGAI dans le cadre de la directive 2003/99/EC et de la décision d'exécution (UE) 2020/1729. A noter que pour quelques couples bactérie/famille d'antibiotiques, les données ne sont pas disponibles dans le programme européen de surveillance, étant donné qu'ils ne font pas l'objet d'une surveillance à l'échelle mondiale ou européenne pour des raisons pratiques, économiques ou politiques très diverses et propres à chaque couple et chaque contexte.

Par ailleurs, le GT a exploité les données de surveillance de bactéries résistantes à des antibiotiques, faisant l'objet d'une attention particulière en santé humaine, avec un suivi au niveau national, conformément au plan en vigueur PROPIAS de 2021, puis à la nouvelle stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance 2022-2025. La surveillance au niveau nationale est opérée par :

- la mission PRIMO (surveillance et prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des infections associées aux soins en soins de ville et en secteur médico-social) pour les données de résistance bactérienne en soins de ville et en secteur médico-social ;
- la mission SPARES (surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé) pour les données de résistance bactérienne en établissements de santé ;
- le centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques.

Des données de surveillance des résistances bactériennes liées aux infections cliniques chez les humains à l'échelle européenne ont également été exploitées à partir du réseau EARS-Net (*European antimicrobial resistance surveillance network*), dans le cadre de ces travaux.

- Données d'exposition aux antibiotiques

Concernant l'exposition aux antibiotiques chez les animaux de production et de compagnie, le GT s'est basé sur les données de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) en lien avec le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France.

Pour le secteur humain, le GT a exploité les données de surveillance de la consommation des antibiotiques en établissement de santé à partir des rapports annuels de la mission SPARES. Pour les consommations d'antibiotiques en soins de ville, le GT a pris en compte les données issues du système national des données de santé (SNDS) de la caisse nationale d'assurance maladie, analysées par Santé publique France (SpF). Des données de surveillance européennes issues du réseau ESAC-Net (*European surveillance of antimicrobial consumption Network*) ont été également exploitées par le GT dans le cadre de ses travaux.

Tous ces dispositifs de surveillance sont développés dans la partie 3.2 du rapport.

1.3.3.2 Recherche bibliographique

Afin d'expertiser la première question de la saisine, le GT a mené une recherche bibliographique afin de cibler des listes existantes de couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborées par des organisations et agences à l'échelle française, européenne et internationale (Annexe 3).

Concernant la deuxième question de la saisine, le GT a pu renseigner les profils de risque des couples prioritaires bactérie/famille d'antibiotiques à partir des données issues du corpus bibliographique personnel des experts, qui sont venues compléter les données de surveillance.

Concernant la troisième question de la saisine, une revue de littérature académique a été menée par le GT pour identifier des exemples de mesures appliquées à la gestion des maladies infectieuses animales (MIA) et leurs conditions de mise en œuvre. Pour sélectionner des publications pertinentes pour le présent travail, la plateforme Scopus a été mobilisée. La méthodologie de sélection est détaillée dans l'Annexe 12.

1.3.4 **Prévention des risques de conflits d'intérêts**

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>

2 Généralités sur l'antibiorésistance

2.1 Définition de la résistance

Les antibiotiques ont été produits à l'origine par certains micro-organismes pour leur permettre de coloniser des niches écologiques au détriment d'autres microorganismes. Il n'est donc pas étonnant que la résistance aux antibiotiques soit antérieure à l'usage de ces molécules à des fins thérapeutiques. D'ailleurs, l'analyse d'ADN microbien ancien, extrait d'un permafrost datant du Pléistocène (30 000 ans), a permis d'isoler une collection de gènes de résistance à 14 antibiotiques commercialisés aujourd'hui (D'Costa *et al.* 2011). L'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire depuis le milieu du XX^e siècle a en revanche incontestablement accéléré la sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques et la transmission de ces gènes de résistance dans tous les écosystèmes.

Les antibiotiques, aujourd'hui produits de manière naturelle, semi-synthétique ou synthétique, sont des molécules capables de tuer les bactéries (antibiotique bactéricide) ou d'inhiber leur croissance (antibiotique bactériostatique). Une bactérie est dite résistante lorsqu'elle peut se multiplier en présence d'un antibiotique donné. Cette capacité à résister peut être intrinsèque et propre à toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien. On parle alors de **résistance naturelle**. À l'inverse, une **résistance acquise** ne s'observe qu'au sein d'une sous-population d'une espèce décrite comme sensible à l'antibiotique. Ce type de résistance s'explique soit par la mutation de gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes de résistance par transfert horizontal.

La résistance d'une bactérie aux antibiotiques peut être mesurée de manière qualitative ou quantitative, en testant la culture du micro-organisme dans ou sur un milieu nutritif dans lequel un antibiotique est ajouté. La méthode qualitative par diffusion (ou antibiogramme standard), permet de classer les souches en catégories cliniques : sensibles ou résistantes. La méthode quantitative par dilution sériée de l'antibiotique donne quant à elle une valeur de concentration minimale inhibitrice (CMI), c'est-à-dire la concentration la plus faible inhibant totalement la croissance bactérienne. Une méthode quantitative par diffusion, basée sur l'utilisation de bandelettes (Etest[®]) contenant un gradient d'antibiotique donne également des valeurs de CMI. L'interprétation des diamètres de sensibilité (antibiogramme) ou des CMI obtenues, afin de les traduire en catégories cliniques, s'effectue suivant des recommandations officielles d'instances nationales (Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, CA-SFM), européennes (*European committee on antimicrobial susceptibility testing*, EUCAST) ou autres (*Clinical and laboratory standards institute*, CLSI).

La résistance aux antibiotiques peut s'interpréter selon deux définitions : épidémiologique ou clinique. La résistance épidémiologique est basée sur des critères bactériologiques ; elle est centrée sur l'espèce bactérienne et la compilation d'un grand nombre de données de CMI, pour visualiser leur distribution modale à l'intérieur de la population sauvage (de l'anglais *wildtype*). Selon les critères épidémiologiques, une souche devient « non sauvage » dès qu'elle acquiert un mécanisme de résistance aux antibiotiques, quel que soit le niveau de résistance. La valeur seuil de CMI d'un antibiotique pour une espèce analysée sous cet angle est le ECOFF (*Epidemiological Cut-Off*). Une résistance naturelle, puisqu'elle est intrinsèque et concerne toutes les souches d'une même espèce, peut ainsi être considérée comme un phénotype sauvage. La définition épidémiologique permet une détection précoce des acquisitions de résistances au sein d'une espèce : c'est un outil prédictif de l'émergence d'un phénotype de résistance non naturel.

La notion de résistance clinique se définit *a contrario* sur des critères thérapeutiques : elle est centrée sur le patient et la probabilité de le traiter efficacement. Selon les critères cliniques, une souche est résistante (R) si elle est associée à une haute probabilité d'échec thérapeutique et sensible (S) si elle est associée à une forte probabilité de succès aux doses recommandées du traitement d'antibiotique.

Les souches classées intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles le succès du traitement est incertain (zone tampon liée aux incertitudes techniques).

Les résistances épidémiologique et clinique sont donc distinctes et possèdent leurs propres seuils d'interprétation, appelés respectivement *breakpoints* épidémiologiques ou cliniques. Au niveau européen, l'EUCAST (*European committee on antimicrobial susceptibility testing*) établit ces valeurs critiques pour les espèces bactériennes d'intérêt médical. A noter également la création, au sein du comité européen, d'un sous-groupe dédié à la médecine vétérinaire, VetCAST (*EUCAST veterinary subcommittee on antimicrobial susceptibility testing*), ayant à terme pour objectif de définir des seuils d'interprétations spécifiques aux différentes espèces animales.

2.2 Mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Il existe trois mécanismes principaux de résistance acquise permettant aux bactéries de résister aux antibiotiques.

Le premier mécanisme est la **production d'une enzyme modifiant ou hydrolysant** l'antibiotique. L'inactivation de l'antibiotique est le principal mécanisme en jeu dans la résistance aux β -lactamines, aux aminosides ou au chloramphénicol. Les gènes codant ces différentes enzymes sont le plus souvent portés par des déterminants génétiques mobiles, notamment des plasmides et des éléments génétiques transposables. Ce mécanisme confère généralement une résistance de haut niveau.

Le deuxième mécanisme est la **modification ou le remplacement de la cible** de l'antibiotique. L'exemple emblématique du remplacement de cible est la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, due à l'acquisition du gène *mecA* codant la protéine liant la pénicilline (PLP) 2A. Les PLP sont les protéines responsables de la dernière étape de biosynthèse du peptidoglycane, et sont également des analogues des β -lactamines. La présence de β -lactamines entraîne donc la lyse des *S. aureus*, sauf si les bactéries ont acquis la PLP2A qui est peu sensible aux β -lactamines et permet à la bactérie de survivre même en présence de l'antibiotique. Un exemple classique de résistance par modification de la cible est la résistance aux fluoroquinolones. Cette résistance est le plus souvent médiée par une modification de leurs cibles protéiques GyrA et ParC (sous-unités de topoisomérases), suite à une accumulation de mutations ponctuelles dans les gènes correspondants *gyrA* et *parC*. Ce mécanisme confère graduellement une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones.

Le troisième mécanisme regroupe les phénomènes diminuant la concentration intracellulaire de l'antibiotique, à savoir **l'imperméabilité et l'efflux actif**. L'imperméabilité est due principalement à la modification ou à l'inactivation de porines, qui sont des canaux permettant le transport passif de substances, ici certains antibiotiques, à travers la membrane bactérienne. Le mécanisme d'efflux repose quant à lui sur des pompes transmembranaires, qui expulsent plus ou moins spécifiquement les antibiotiques vers l'extérieur de la bactérie. Ce mécanisme est en général d'autant plus efficace qu'il est spécifique d'une famille d'antibiotiques. Ainsi, les pompes d'efflux spécifiques des tétracyclines, confèrent des résistances de haut niveau. A l'inverse, des pompes d'efflux plus « généralistes » en termes de substrats confèrent généralement des résistances de bas niveau à plusieurs antibiotiques non apparentés.

En parallèle des mécanismes de résistance précédemment décrits, les bactéries peuvent également se trouver dans des états physiologiques leur conférant la capacité de survivre, sans croissance, aux traitements antibiotiques (Balaban *et al.* 2019).

La persistance aux antibiotiques fait référence à une population bactérienne hétérogène dont une partie va être éliminée rapidement lors du traitement antibiotique alors qu'une sous-partie de la population composée de variants phénotypiques appelés *persisters*, tolérants aux antibiotiques en raison d'un métabolisme ralenti assimilable à une forme de dormance, sera éliminée beaucoup plus lentement.

Comme les *persisters* peuvent reprendre leur croissance une fois la pression antibiotique retombée, ils sont soupçonnés d'être responsables d'échecs thérapeutiques et de la nature chronique de nombreuses infections bactériennes. C'est en particulier le cas lors de la formation de biofilms (par exemple en surface des muqueuses ou sur des dispositifs médicaux : sondes urinaires, prothèses vasculaires, cathéters, etc.) dont les populations bactériennes sont particulièrement riches en *persisters*.

L'état VBNC (*viable but non culturable*) est un état permettant également la survie de bactéries rencontrant des conditions défavorables à leur croissance, notamment la présence d'antibiotiques (Kim *et al.* 2018). Contrairement aux *persisters*, les bactéries VBNC ne peuvent pas reprendre spontanément leur croissance une fois le stress terminé, mais elles peuvent être revivifiées dans certaines conditions.

2.3 Modes de dissémination de la résistance aux antibiotiques

Les mutations ponctuelles, comme celles conférant la résistance aux fluoroquinolones, surviennent de façon aléatoire dans le génome bactérien, et celles conférant un avantage adaptatif à la bactérie sont fixées par la pression de sélection antibiotique. Ce type de résistance est transmis **verticalement** d'une bactérie mère à ses bactéries filles. C'est un mode de dissémination dont l'efficacité est liée à la vitesse de la multiplication clonale des bactéries.

Les gènes de résistance observés en clinique chez les bactéries d'intérêt médical sont pour la plupart portés par des éléments génétiques mobiles. La grande majorité des phénotypes de résistance observés sont dus à l'acquisition de gènes allochtones, qui se transmettent **horizontalement** entre bactéries d'espèces identiques ou proches. Ces transferts de gènes structurent les communautés microbiennes. Ils peuvent avoir lieu entre bactéries de phyla éloignés et même franchir occasionnellement les barrières de règne entre procaryotes et eucaryotes quand ceux-ci sont intimement liés. Parmi les éléments mobiles, on distingue principalement :

- **les plasmides** : ce sont des molécules d'ADN double-brin, en général extra-chromosomiques, circulaires et capables d'autoréplication, d'environ 1 à 400 kilobases. Un plasmide renferme au moins l'information requise pour se répliquer mais peut également porter plusieurs gènes conférant souvent un avantage sélectif à la bactérie, notamment des gènes de résistance aux antibiotiques. Les plasmides pouvant montrer une capacité de transfert horizontal intra- ou inter-espèce, leur dissémination est très dynamique. Le transfert plasmidique d'une cellule bactérienne à une autre résulte principalement du phénomène de conjugaison ;
- **les éléments transposables** : ce sont des éléments génétiques linéaires constitués de séquences d'ADN double-brin capables de promouvoir leur propre transfert d'un réplicon (chromosome ou plasmide) à un autre. Ils ne sont en général pas autonomes puisque répliqués avec le réplicon qui les porte, mais ils peuvent ainsi servir de véhicule aux gènes de résistance. Ces éléments génétiques transposables sont aussi appelés transposons et sont classés en plusieurs catégories fonctionnelles qui reflètent des différences structurales : séquences d'insertion (SI), transposons composites ou non composites et transposons conjugatifs. De nombreux transposons insérés dans des plasmides et porteurs de gènes de résistance à la quasi-totalité des antibiotiques utilisés ont été décrits ;
- **les intégrons** : ils constituent un système de capture et d'expression des gènes, sous forme de cassettes qu'ils sont susceptibles d'acquérir ou de perdre par un mécanisme de recombinaison spécifique de site, catalysé par une intégrase. Les intégrons peuvent être portés par des plasmides, des transposons, ou plus rarement être localisés sur le chromosome des bactéries, et ainsi peuvent être mobilisés. À ce titre, ils sont considérés comme jouant un rôle important dans la dissémination des gènes de résistance car ils sont capables d'incorporer ces gènes et de

les convertir en gènes fonctionnels en leur fournissant un système d'expression adapté et modulable à partir de nombreuses combinaisons de cassettes.

La grande plasticité du génome bactérien complexifie le descriptif ci-dessus. En effet, les plasmides peuvent s'intégrer dans le chromosome, les transposons peuvent « sauter » du chromosome à un plasmide ou inversement, et les intégrons peuvent être localisés sur le chromosome mais également sur des plasmides ou des transposons. Apparaissent ainsi des structures modulaires de type « poupée russe » plus ou moins complexes (un intégron localisé sur un transposon composé lui-même de plusieurs autres transposons et inséré dans un plasmide, par exemple) capables de disséminer efficacement. Par ailleurs, des mutations ponctuelles peuvent modifier ces gènes acquis et élargir le spectre des enzymes produites (par exemple, les β -lactamases TEM 1/2 qui ont donné naissance à plus de 150 β -lactamases à spectre étendu – BLSE).

Finalement, s'il est communément admis qu'un antibiotique dans un écosystème sélectionne les bactéries possédant les gènes conférant sa propre résistance, il existe également des mécanismes de **co-sélection** liés à deux phénomènes :

- la **résistance croisée**, qui est un processus grâce auquel une bactérie résiste à un ou à plusieurs antibiotique(s) par un même mécanisme. Des résistances croisées sont observées entre molécules d'une même famille d'antibiotiques (par exemple une bactérie résistante à l'enrofloxacin est également résistante à la marbofloxacin, une autre fluoroquinolone), mais également entre antibiotiques structurellement différents. Ainsi, la présence du gène *erm* confère une résistance à la fois aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines B (phénotype MLS_B). Les mécanismes d'imperméabilité ou d'efflux actif, peu spécifiques, confèrent quant à eux des résistances (ou des sensibilités diminuées) à divers antibiotiques non apparentés ;
- la **co-résistance**, qui est un processus par lequel au moins deux mécanismes de résistance sont codés par des gènes physiquement proches et génétiquement liés (sur un même réplicon ou élément génétique mobile), dont le transfert et l'expression interviennent de manière coordonnée. Le phénomène de co-résistance, souvent sous-considéré, est pourtant d'une grande importance dans la problématique générale de l'antibiorésistance. Il permet à une bactérie sensible de devenir multirésistante en un seul événement génétique grâce à l'acquisition « en bloc » de multiples gènes de résistance portés par exemple par un plasmide. Par ailleurs, en permettant le maintien de gènes de résistance à un antibiotique même en l'absence d'usage de ce dernier, il favorise la sélection, la dissémination et la persistance de bactéries multirésistantes dans les environnements contaminés par les antibiotiques comme les effluents hospitaliers ou d'élevages.

2.4 L'antibiorésistance, un problème public et politique

2.4.1 Un objet de nombreuses politiques publiques

En médecine vétérinaire, de nombreuses réglementations, planifications et recommandations nationales, européennes et internationales visent à encadrer la délivrance des antibiotiques et favoriser leur usage prudent (plans français, règlement (UE) 2019/6 par exemple). Le premier objectif de ces réglementations est de limiter l'apparition des résistances et de préserver l'efficacité des antibiotiques. D'autres considérations sont par ailleurs prises en compte dans un souci de santé animale, d'obligation éthique et de nécessité économique, ou encore de salubrité alimentaire (absence de risque/présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments issus d'origine animale). Les mesures de gestion de l'antibiorésistance peuvent être techniques comme organisationnelles ou interactionnelles, et visent notamment à prévenir ou limiter le transfert de bactéries, notamment entre les animaux. Cette gestion dépend également des relations entre différents acteurs ou institutions. L'information, la coopération, la

coordination et la confiance entre les acteurs sont également cruciales (INRA 2018 ; DGAL 2022b ; FAO/Ministry of Environment and Food of Denmark 2019 ; FAO/SLU 2020).

La réglementation, de la mise sur le marché jusqu'à l'usage des antibiotiques, est l'objet de nombreuses dispositions européennes. Outre une liste d'antimicrobiens particuliers, elle interdit notamment l'usage d'antibiotiques comme facteurs de croissance et à titre prophylactique (sauf cas particuliers). L'obligation réglementaire d'examen clinique avant toute prescription d'antibiotique existe également dans certains Etats-membres. Des pays européens comme le Danemark mettent en place des campagnes obligatoires de diagnostic, de tests microbiologiques et de sensibilité à certains antibiotiques, pour certaines espèces de production. Dans l'UE, la surveillance de certaines bactéries résistantes à des antibiotiques peut être complétée par des initiatives volontaires : par exemple, des contrôles et tests des volailles importées pour détecter la présence de bactéries productrices de BLSE sont mis en place par des industriels en Finlande. Dans le même temps, corollaire de la surveillance, la notification aux autorités publiques de la présence de certaines bactéries peut être rendue obligatoire, comme c'est le cas en Suède, en Norvège ou en Finlande. Néanmoins, il n'existe pas de suivi de la mise en œuvre d'une telle mesure.

2.4.2 Un enjeu multidimensionnel

L'antibiorésistance constitue une problématique aux multiples facettes par-delà les interactions entre santé humaine, santé animale et environnement. Elle implique de saisir la diversité des logiques d'usages des antibiotiques, ce que renseignent différents travaux académiques. Ces derniers éclairent régulièrement des logiques individuelles présidant à ces usages. Pour autant, leurs dimensions collectives et structurelles, liées, par exemple, à l'organisation de la production ou aux cadres institutionnels, doivent être signalées. A ce titre, l'antibiorésistance peut également être comprise comme une question sociopolitique et économique.

2.4.2.1 L'usage d'antibiotiques : des enjeux sanitaires aux enjeux économiques

Quelle que soit l'espèce animale, les antibiotiques sont utilisés pour guérir les maladies bactériennes ou prévenir les surinfections bactériennes liées aux maladies virales. Comme chez les humains, les maladies infectieuses animales les plus fréquentes ciblent notamment les voies respiratoires, génito-urinaires et digestives (Buckley *et al.* 2021).

Chez les animaux de compagnie, l'utilisation d'antibiotiques suit un cadre similaire à celui de la médecine humaine, c'est-à-dire le traitement d'individus avec une infection bactérienne suspectée ou confirmée. En production d'animaux destinés à l'alimentation, les antibiotiques sont utilisés dans deux circonstances (Lhermie *et al.*, 2017) :

- en médecine individuelle, pour soigner un animal malade (traitement curatif) ;
- en médecine de groupe, pour traiter un groupe d'animaux, lorsqu'une partie du groupe est atteinte d'une infection contagieuse (métaphylaxie).

L'utilisation d'antibiotiques varie considérablement selon les espèces, la durée du cycle de production et l'âge de l'animal. L'utilisation d'antibiotiques se produit à l'intersection de deux conditions :

- la survenue d'une maladie bactérienne infectieuse (ou une forte probabilité de survenue) à soigner, dans une perspective sanitaire comme éthique, et ;
- un bénéfice économique associé au traitement antimicrobien.

Cette dernière condition est une particularité observée dans la production animale. En pratique, les agriculteurs peuvent utiliser les antibiotiques pour contrôler les maladies infectieuses et leurs conséquences négatives (dommages). Le contrôle de ces dommages peut être considéré comme un processus économique. A ce titre, une lecture économique des usages d'antibiotiques peut déboucher sur plusieurs constats. La rationalité ne doit conduire à utiliser les antibiotiques que si le bénéfice marginal de leur utilisation est supérieur à leur coût marginal. Cela signifie qu'il est possible d'observer

des situations où les antibiotiques sont excessivement utilisés, parce qu'ils augmentent le profit des agriculteurs (en évitant des dommages à leurs animaux) quel que soit leur besoin d'un point de vue sanitaire, et certaines situations où ils ne sont pas ou peu utilisés, parce que leur coût d'acquisition est trop élevé par rapport à la valeur ajoutée qu'ils peuvent apporter. Dans cette dernière situation, ne pas utiliser d'antibiotiques pose des problèmes de bien-être animal (Lhermie *et al.*, 2020).

2.4.2.2 Des usages d'antibiotiques souvent réduits à des logiques individuelles

A cet égard, les travaux en santé publique et sciences vétérinaires sur les (« mauvaises/sur- ») délivrances/ (« més-/sur- ») usages d'antibiotiques se centrent souvent sur les acteurs (notamment professionnels) et leurs interactions. Ils relèvent principalement d'approches comportementales. Ces approches considèrent les représentations et connaissances des individus comme les facteurs explicatifs de situations problématiques. Ces représentations sont régulièrement présentées comme des leviers à activer pour corriger ces situations dans le cadre d'un programme d'action publique.

Concernant les éleveurs, plusieurs facteurs ont été identifiés pour cerner les (« més- ») usages d'antibiotiques :

- les (mé)connaissances des problématiques liées aux antibiotiques (Silva *et al.* 2020 ; Thornber *et al.* 2019) notamment chez les éleveurs les plus modestes (Young *et al.* 2017b) ;
- les représentations ou perceptions (Sharma *et al.* 2020 ; Singer *et al.* 2019), les normes professionnelles (Phares *et al.* 2020) et sociales dans un environnement proche et les enjeux réputationnels (Swinkels *et al.* 2015 ; Warwick *et al.* 2019) ;
- les caractéristiques individuelles et socio-cognitives (âge, niveau d'éducation des éleveurs) (Ozturk *et al.* 2019 ; Phares *et al.* 2020). Concernant les vétérinaires, l'influence des pairs (Norris *et al.* 2019) et la pression des éleveurs (Postma *et al.* 2015 ; Pucken *et al.* 2019) sont considérées comme d'importants facteurs de la délivrance d'antibiotiques. Il en est de même de l'efficacité et du coût d'acquisition de l'antibiotique, et de l'expérience de terrain des vétérinaires. Dans le même temps, ces derniers peuvent encore manquer de connaissances sur les résistances et les usages prudents des antibiotiques (Pozza *et al.* 2020 ; Pucken *et al.* 2019), les savoirs et formations des vétérinaires quant aux prescriptions optimisées étant considérées comme centrales (Smith *et al.* 2019 ; Norris *et al.* 2019). De même, les capacités d'information, de pédagogie et de suivi des vétérinaires auprès des éleveurs (Young *et al.* 2017 ; Nuangmek *et al.* 2020) ou des propriétaires d'animaux de compagnie (Smith *et al.* 2018), en matière de délivrance et d'usage d'antibiotiques, apparaissent fondamentales. Spécifiquement, la confiance fondant la relation d'information mutuelle (Schwendner *et al.* 2020) entre vétérinaires et éleveurs ou propriétaires d'animaux de compagnie influe sur ces délivrances et usages (Norris *et al.* 2019 ; Rayner *et al.* 2019 ; Redding *et al.* 2013 ; Redding *et al.* 2019 ; Rhys-Davies *et al.* 2020).

2.4.2.3 Des dimensions structurelles à considérer

D'autres travaux, mobilisant notamment des prismes des sciences humaines et sociales (sociologie, anthropologie, histoire, géographie ou encore la science politique) mettent davantage en rapport les pratiques individuelles (usage ou prescription d'antibiotiques notamment) avec les structures socio-économiques et culturelles dans lesquelles elles se déploient. Les déterminants systémiques de l'antibiorésistance et des usages d'antibiotiques sont alors étudiés. Parmi ces déterminants, on peut citer ici le manque d'accès aux systèmes de soins vétérinaires (Sharma *et al.* 2020 ; Silva *et al.* 2020 ; Wernli *et al.* 2017 ; Snively-Martinez 2019 – problématique récurrente des pays pauvres mais à ne pas exclure pour certaines localités françaises), l'absence ou la faiblesse des restrictions réglementaires d'accès aux antibiotiques (Om *et al.* 2016), la mise en œuvre limitée des politiques publiques ou recommandations internationales (Wallinga *et al.* 2015) ou encore la prégnance des contraintes structurelles des éleveurs ayant pu, par le passé, les amener à opter pour des antibiotiques critiques (Poizat *et al.* 2017). En effet,

les usages d'antibiotiques sont dépendants des caractéristiques structurelles des exploitations (tailles des troupeaux, effectifs humains, équipements et infrastructures disponibles, etc.) comme des conditions économiques et institutionnelles (types et modalités d'élevages, coûts de production, cadre réglementaire, préférences des consommateurs, etc.) dans lesquelles les exploitations utilisent ou génèrent des revenus (Raboisson *et al.* 2020).

Dans cette lignée, certaines études rappellent également les multiples ramifications de la question des usages d'antibiotiques. Effectivement, cette question renvoie plus largement à celle de l'alimentation, notamment issue de produits animaux et aux « attentes » de certains consommateurs. Les qualités nutritionnelle, sanitaire, environnementale, éthique et protectrice du bien-être animal des denrées alimentaires (Wolf *et al.* 2016 ; Bertrandias *et al.* 2021 ; Barrey *et al.* 2012 ; Poulain 2016) sont défendues par certains consommateurs comme par certains producteurs et distributeurs de denrées alimentaires. A cet égard, la question des usages d'antibiotiques en élevage soulève un dilemme éthique entre bien-être animal et santé humaine (Scott *et al.* 2015). Par ailleurs, les usages des antibiotiques doivent se comprendre en relation avec des systèmes d'élevage et plus largement des modes de production et développement. Ces usages sont notables dans des élevages intensifs d'animaux dont la reproduction est accélérée. *A contrario*, des agricultures raisonnées ou biologiques se distancient de ces modes d'élevage intensifs (Van Dijk *et al.* 2017). Des éleveurs peuvent être plus sensibles à l'antibiorésistance (Wemette *et al.* 2020) notamment quand ils développent des productions soucieuses du bien-être animal (Singer *et al.* 2019) ou de durabilité (Soisontes 2017).

L'antibiorésistance désigne classiquement la capacité d'une bactérie à croître en présence d'un antibiotique. Sont généralement distinguées les résistances naturelles (ou intrinsèques), caractéristiques d'une espèce bactérienne, et les résistances acquises résultant d'événements génétiques : mutations chromosomiques ou acquisition de gènes de résistance par transfert horizontal. Sous un autre angle sont également distinguées la résistance épidémiologique définie sur des critères bactériologiques et la résistance clinique définie sur des critères thérapeutiques.

Les grands mécanismes bactériens de résistance sont l'altération enzymatique (modification structurale ou hydrolyse) des antibiotiques, la modification ou le remplacement de leur cible et la diminution de la concentration intracellulaire (par imperméabilisation ou efflux actif). D'autres mécanismes comme la persistance, permettant la survie sans croissance des bactéries exposées aux antibiotiques, sont également décrits et peuvent être considérés comme une forme de résistance.

A l'inverse des résistances acquises par mutations chromosomiques dont la transmission est majoritairement verticale, les gènes de résistances peuvent circuler très efficacement de manière horizontale, parfois entre bactéries éloignées phylogénétiquement, grâce aux éléments génétiques mobiles qui les portent (plasmides, transposons, intégrons, etc.).

L'antibiorésistance constitue une problématique pluridimensionnelle. Non strictement sanitaire, elle présente des facettes sociales, économiques et politiques. Ces dernières n'impliquent pas uniquement des comportements d'acteurs individuels (éleveurs, vétérinaires, distributeurs, consommateurs, etc.) : elles soulèvent des questionnements structurels quant aux systèmes de soin comme aux modes de production et de développement.

3 L'antibiorésistance et sa surveillance

3.1 Surveillance des usages d'antibiotiques

3.1.1 En médecine vétérinaire

L'ANMV réalise depuis 1999, au sein de l'Anses, un suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France. Ce suivi annuel s'appuie sur les déclarations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Les laboratoires pharmaceutiques fournissent aussi une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce animale de destination. Les informations recueillies permettent ainsi d'estimer les quantités d'antibiotiques vendues par espèce. A partir de ces informations, plusieurs indicateurs sont calculés pour mieux estimer et caractériser l'exposition des animaux comme la biomasse traitée ou l'ALEA (*Animal level of exposure to antimicrobials*) qui est le rapport entre la biomasse traitée et la biomasse animale totale.

L'entrée en application du règlement (UE) n°2019/6 introduit une exigence de collecte et de déclaration des données « d'utilisation » par espèce animale au niveau de l'UE. En effet, l'article 57 concerne la collecte des données de vente et d'usage des antimicrobiens. D'après le règlement (UE) n°2019/6, un antimicrobien se définit comme étant toute substance ayant une action directe sur les microorganismes et utilisée pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses, dont les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires. L'analyse et la transmission à l'EMA (*European medicines agency*) des données sur les ventes d'antimicrobiens, qui sont des actes volontaires depuis 2010, deviendront alors obligatoires. La nouvelle réglementation rend aussi obligatoire la transmission à l'EMA de données d'utilisation des antimicrobiens à partir de 2024 pour les bovins, les volailles et les porcs, à partir de 2027 pour les autres espèces dont les produits sont destinés à la consommation humaine (et incluant tous les chevaux) et à partir de 2030 pour les animaux de compagnie et animaux élevés pour leur fourrure. La nouvelle réglementation concerne tous les antimicrobiens et pas seulement les antibiotiques. Les nouvelles dispositions législatives sur la collecte de données de ventes soutiendront également l'objectif de la stratégie « de la ferme à la fourchette » du *Green Deal* de l'UE, visant à réduire de 50 % les ventes globales dans l'UE d'antimicrobiens pour les animaux d'élevage et l'aquaculture d'ici 2030.

3.1.2 En médecine humaine

Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, la consommation d'antibiotiques en santé humaine fait depuis 20 ans l'objet d'une surveillance systématique dans l'ensemble des pays de l'UE. En France, de 2001 à 2017, le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) a permis de surveiller les résistances aux antibiotiques et les consommations d'antibiotiques en milieu hospitalier, à partir des réseaux respectifs Bactéries multirésistantes-RAISIN (BMR-RAISIN) et Antibiotiques-RAISIN (ATB-RAISIN). Depuis 2018, la surveillance des consommations d'antibiotiques en santé humaine est opérée par la mission SPARES en établissement de santé, et par SpF grâce aux données de remboursement de l'assurance maladie en secteur de ville et établissements médico-sociaux.

3.1.2.1 Médecine de ville

Jusqu'en 2018, la surveillance nationale de la consommation des antibiotiques reposait principalement sur des données de ventes déclarées par les industriels à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (Cavalié 2012, Cavalié *et al.* 2017) permettant de distinguer consommations ambulatoire et hospitalière. Ces données sont toujours utilisées pour alimenter pour la

France la surveillance européenne ESAC-Net¹. Depuis 2019, SpF produit également des données de surveillance à partir de données de remboursements de l'assurance maladie disponibles dans le SNDS². Ces données concernent les remboursements des prescriptions d'antibiotiques à usage systémique (codés J01 selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique - ATC - de l'OMS) qui sont dispensées en officine de ville, quels que soient l'origine de la prescription et le régime d'affiliation de l'assuré. Elles intègrent également les prescriptions destinées à des patients résidant dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) lorsque cet EHPAD n'est pas rattaché à un établissement de santé ou bien qu'il ne dispose pas d'une pharmacie à usage interne propre. Ces données intègrent également les remboursements effectués dans les départements d'outre-mer.

Deux indicateurs sont produits :

- le taux de doses définies journalières (DDJ) consommées pour 1000 habitants et par jour : définie par l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte dans l'indication principale de chaque molécule (Guillemot *et al.* 2004) ;
- le taux de prescriptions d'antibiotiques pour 1000 habitants et par jour.

Si deux antibiotiques sont prescrits sur une même ordonnance, deux prescriptions sont comptabilisées mais elles correspondent à un seul traitement. Ces deux indicateurs sont produits pour chaque année sur la période de 2009 à 2021 et sont accessibles à tous à travers la plateforme Géodes³.

3.1.2.2 En établissements de santé

La surveillance de la consommation des antibiotiques est déléguée depuis 2018 par SpF à la mission SPARES coordonnée par le centre d'appui pour la prévention des infections associés aux Soins (CPias)⁴ Grand Est associé au CPias Nouvelle-Aquitaine⁵, dans le cadre du réseau de prévention des infections associés aux soins (RÉPias)⁶. La participation à la surveillance SPARES est basée sur le volontariat des établissements de santé (ES). Tout ES offrant une activité d'hospitalisation complète est éligible et peut participer à la surveillance de la consommation des antibiotiques et/ou des résistances bactériennes. Les quantités d'antibiotiques à visée systémique (classe J01 de la classification de l'OMS + imidazolés *per os* + rifampicine + fidaxomicine) dispensées par la pharmacie à usage intérieur sont collectées et exprimées en nombre de DDJ pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH), par secteur d'activité clinique. La méthodologie complète est disponible sur les pages Internet de la mission SPARES. Depuis le début des années 2000 et jusqu'en 2018, cette surveillance des consommations d'antibiotiques en milieu hospitalier était réalisée par le réseau ATB-RAISIN (Santé publique France 2019).

Les enquêtes nationales de prévalence menées en 2007, 2012 et 2017 ont permis de compléter ces observations d'incidence par des données de prévalence. Une enquête de prévalence plus récente a eu lieu en 2022 et les résultats sont en cours d'analyse.

3.2 Surveillance de l'antibiorésistance

3.2.1 En médecine vétérinaire

En France, la surveillance des résistances bactériennes en santé animale est assurée essentiellement par deux dispositifs : les plans de surveillance de la DGAI et le Résapath.

¹ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>, consulté en juin 2023

² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/articles/des-donnees-issues-du-snds-systeme-national-des-donnees-de-sante>, consulté en juin 2023

³ <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home>, consulté en juin 2023

⁴ <https://www.cpias.fr/>, consulté en juin 2023

⁵ <http://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/>, consulté en juin 2023

⁶ <https://www.preventioninfection.fr/>, consulté en juin 2023

3.2.1.1 Plan de surveillance de la résistance des bactéries commensales et zoonotiques

Les plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries commensales zoonotiques chez les animaux de production sont mis en place annuellement par la DGAI, en collaboration avec le Laboratoire National de Référence - Résistance Antimicrobienne (LNR-RA) de l'Anses Fougères⁷. Conformément à la directive 2003/99/CE, chaque État-membre doit surveiller la résistance aux antibiotiques des bactéries zoonotiques et commensales isolées de la chaîne alimentaire. La décision d'exécution (UE) 2020/1729 précise l'attendu en termes de plans d'échantillonnage, d'antibiotiques et de bactéries à tester et de techniques d'analyses à utiliser. Ces plans de surveillance sont mis en œuvre aux stades de l'abattoir mais aussi de la distribution (viandes fraîches) pour les volailles, les porcs et les jeunes bovins de moins d'un an (les volailles étant testées les années paires et les bovins/porcs les années impaires). De plus, pour les volailles (poulets de chair, dindes d'engraissement et poules pondeuses), une surveillance de la résistance aux antibiotiques des salmonelles isolées au stade de la production primaire (élevages) est réalisée conjointement au programme de surveillance des salmonelles dans ces filières (règlement CE/2160/2003).

Le LNR-RA est chargé de développer, d'optimiser et de valider des méthodes d'analyse dans son domaine de compétence. Il anime un réseau de huit laboratoires agréés. Leur rôle est, à réception des échantillons prélevés par les services vétérinaires, de réaliser les isolements sélectifs des différentes bactéries à surveiller. Le LNR-RA réalise les analyses officielles de détermination de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées.

3.2.1.2 Le Résapath

Le Résapath est un réseau de surveillance passive ou « évènementielle » qui collecte les données d'antibiogrammes des bactéries pathogènes d'origine animale en France⁸. Les vétérinaires praticiens sont amenés à procéder, dans le cadre de leur activité de soins, à des prélèvements sur des animaux malades pour la réalisation d'un isolement bactérien et d'un antibiogramme. Toutes ces données d'antibiogrammes effectués dans les laboratoires d'analyses vétérinaires publics ou privés et qui participent volontairement au Résapath⁹ sont collectées par le réseau (Boireau *et al.* 2018). Ces données, bien que non strictement représentatives de l'ensemble des résistances des bactéries pathogènes, constituent néanmoins un bon indicateur des proportions de résistance sur le terrain. Ce réseau est piloté au sein de l'Anses par deux sites, le laboratoire de Lyon et le laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort.

3.2.1.3 Enquêtes d'investigation : études de prévalence

En parallèle des dispositifs exposés précédemment, des enquêtes ponctuelles de prévalence de l'antibiorésistance ont été réalisées en élevage ou à l'abattoir, à l'initiative d'acteurs variés (nationaux ou européens) et tant chez l'animal sain (portage) que chez l'animal malade. A titre d'exemple, une enquête de prévalence européenne a été coordonnée par l'*European food safety authority* (EFSA) en 2008, afin d'estimer l'importance du réservoir du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) chez le

⁷ Le mandat de LNR-RA est partagé entre deux laboratoires de l'Anses, chacun spécialisé par espèce bactérienne à surveiller : l'unité Antibiotiques, Biocides, Résidus et Résistance (AB2R) du laboratoire de Fougères pour *Salmonella* et *Escherichia coli* et l'unité Mycoplasmodologie, Bactériologie et Antibiorésistance (MBA) du laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort pour *Campylobacter*.

⁸ A noter, l'existence également du réseau Vigimyc d'épidémiosurveillance des mycoplasmoses des ruminants qui est un dispositif de surveillance évènementiel piloté par l'Anses formalisé en 2003 et dont l'un des objectifs est de surveiller l'évolution de la sensibilité des mycoplasmes des ruminants aux antibiotiques.

⁹ 125 laboratoires d'analyses vétérinaires réalisant potentiellement des antibiogrammes ont été identifiés en France métropolitaine en 2015. Parmi ces laboratoires, 74 étaient adhérents au Résapath. En 2021, 101 laboratoires étaient adhérents au Résapath

porc (Andreoletti *et al.* 2009). Cette même enquête a été répétée en 2021-2022 à l'initiative de l'Anses (Jouy *et al.* 2022).

3.2.2 En médecine humaine

3.2.2.1 En médecine de ville et établissements médico-sociaux

Depuis 2018, dans le cadre du RéPias, la surveillance de l'antibiorésistance en médecine de ville est structurée autour de la mission PRIMO, coordonnée par le CPias Pays de la Loire associé au Cépias Grand-Est. Cette surveillance s'appuie sur des réseaux de biologistes libéraux responsables des plateaux techniques de microbiologie de regroupement de laboratoires de biologie médicale (LBM). Ceux-ci téléchargent de manière sécurisée les antibiogrammes anonymisés réalisés pour l'ensemble des sites de prélèvements sur l'e-outil MedQual-ville¹⁰ développé en 2018. Seuls les prélèvements à visée diagnostique pour les patients vivant à domicile ou en EHPAD sont transmis par les LBM participant à la surveillance nationale. Les antibiogrammes, et les recherches d'Enterobacterales productrices de BLSE le cas échéant, sont réalisés et expertisés selon les recommandations du CASFM.

Ces données font l'objet de rapports de surveillance annuels et les principaux indicateurs sont disponibles grâce à deux outils de visualisation : l'outil de la mission PRIMO MedQual-Ville, et le portail de restitution des indicateurs de SpF Géodes.

3.2.2.2 En établissements de santé

La surveillance de l'antibiorésistance dans les établissements de santé (ES) est déléguée depuis 2018 par SpF à la mission SPARES coordonnée par le CPias Grand-Est associé au CPias Nouvelle-Aquitaine, dans le cadre du RéPias. La participation à la surveillance SPARES est basée sur le volontariat des ES. Tout ES offrant une activité d'hospitalisation complète est éligible et peut participer à la surveillance de la consommation des antibiotiques et/ou des résistances bactériennes. Les données de résistance bactérienne sont recueillies pour toutes les souches isolées de prélèvement à visée diagnostique et ayant fait l'objet d'un antibiogramme. Ces données font l'objet d'un rapport de surveillance annuel et certains indicateurs sont accessibles à tous par l'outil Géodes.

3.2.2.3 Les Centres nationaux de référence

Les CNR pour la lutte contre les maladies transmissibles sont des laboratoires localisés au sein d'établissements publics ou privés de santé, d'enseignement ou de recherche. Ils sont nommés pour cinq ans par le ministre chargé de la Santé sur proposition de SpF. Ils ont entre autres pour mission de contribuer à la surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.

Au bilan, la surveillance de l'antibiorésistance en santé animale et humaine, à l'échelle mondiale ou européenne, s'appuie sur les dispositifs de surveillance mis en place par les pays, dans le cadre de procédures réglementaires ou suite à des initiatives professionnelles. Ainsi en France, en santé animale, des dispositifs de surveillance des résistances chez les bactéries zoonotiques et commensales existent et se complètent. En santé humaine, les surveillances coordonnées au sein du RéPias et du réseau des CNR permettent de couvrir les trois secteurs de soins.

La surveillance de l'antibiorésistance apparaît donc comme un outil indispensable pour comprendre la dynamique d'évolution des résistances, détecter des émergences et orienter de fait les mesures de maîtrise permettant de limiter le phénomène.

¹⁰ <https://medqualville.antibioresistance.fr/>, consulté en juin 2023

4 Élaboration de la liste des couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire

4.1 Méthodologie générale

Le GT « ABR animaux » a développé une méthodologie de hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques, susceptibles d'être présents dans le secteur animal et jugés préoccupants en terme de santé publique. Cette méthodologie comprend trois étapes :

- 1- établissement d'une liste initiale de couples bactérie/famille d'antibiotiques à partir de travaux menés par des organisations et des agences françaises, européennes et internationales ;
- 2- sélection des couples bactérie/famille d'antibiotiques selon des filtres définis par le GT:
 - un filtre d'exclusion appliqué aux couples de la liste initiale : ce filtre concerne les bactéries résistantes à une famille d'antibiotiques et qui ne sont pas susceptibles d'être présentes chez l'animal ;
 - deux filtres d'inclusion appliqués aux couples non exclus. Ces deux filtres portent sur i) la capacité de transfert depuis l'animal vers l'humain, qu'il s'agisse du transfert de la bactérie ou d'éléments génétiques mobiles (EGM) portés par la bactérie et ii) l'importance¹¹ de l'antibiotique pour la santé humaine ;
- 3- hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques sélectionnés à partir d'une élicitation des connaissances d'experts, selon trois critères définis par le GT : « transmissibilité », « morbi-mortalité » et « traitabilité » (définis en 4.1.3.1).

Une synthèse des étapes de la méthodologie de sélection et de hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques est illustrée par la Figure 1 ci-dessous :

¹¹ L'OMS a établi une liste d'antibiotiques catégorisés en trois groupes, selon leur importance pour la médecine humaine : groupe 1 : « antibiotiques d'importance critique », groupe 2 : « antibiotiques hautement importants » et groupe 3 : « antibiotiques importants ». Seuls les antibiotiques appartenant au groupe 1 ont été retenus par les experts pour le deuxième filtre d'inclusion

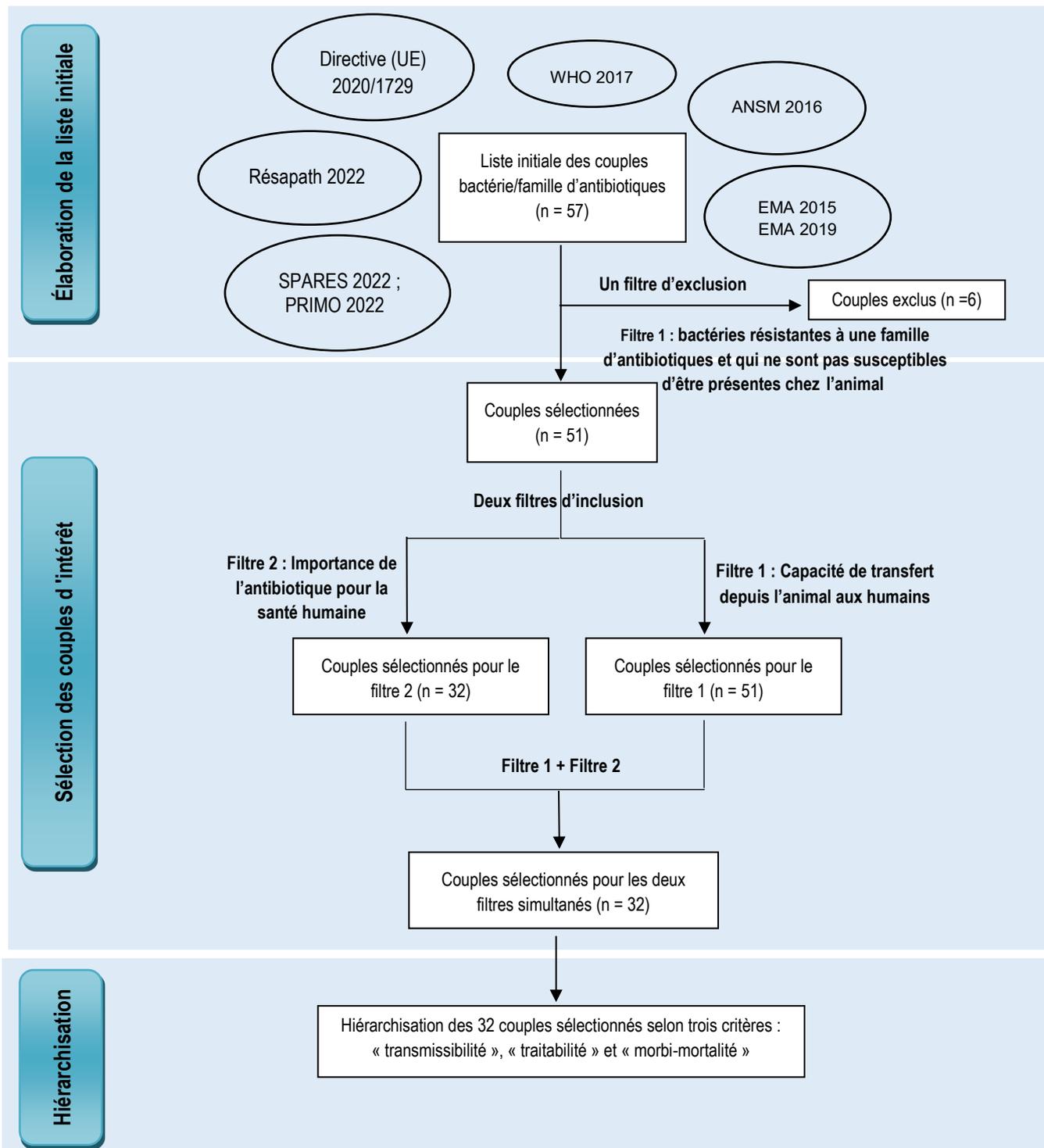


Figure 1 : Méthodologie générale de sélection et de hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborée par le GT « ABR animaux »

4.1.1 Liste initiale des couples bactérie/famille d'antibiotiques

Dans un premier temps, le GT a établi une liste initiale de couples bactérie/famille d'antibiotiques jugés préoccupants pour la santé publique, en se basant sur des travaux déjà élaborés par des organisations et agences à l'échelle française, européenne et internationale. Il s'agit en particulier de :

- 1- la liste de l'OMS de bactéries résistantes aux antibiotiques constituant des agents pathogènes prioritaires pour la santé humaine. Cette liste a été dressée afin de contribuer à établir des priorités pour la recherche et le développement de nouveaux traitements antibiotiques (WHO 2017). Les couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus ont été hiérarchisés selon trois niveaux de priorité : critique, élevé et moyen ;
- 2- la liste de l'EMA de bactéries résistantes aux antibiotiques jugées préoccupantes en terme de santé publique, basée sur une catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire en fonction des conséquences potentielles pour la santé publique (EMA 2019). Selon l'EMA, cette catégorisation doit être considérée comme un outil d'aide à la décision pour les vétérinaires pour le choix de l'antibiotique à utiliser. Ainsi, quatre catégories d'antibiotiques ont pu être identifiées : catégorie A (éviter), catégorie B (restreindre), catégorie C (attention) et catégorie D (prudence). Un des critères utilisés pour la catégorisation des antibiotiques est l'importance de la famille d'antibiotiques pour la médecine humaine. Pour répondre à ce critère, une identification des indications bactériennes prioritaires en médecine humaine a été faite pour chacune des familles d'antibiotiques. De ce fait, des combinaisons spécifiques de bactérie/famille d'antibiotiques jugées préoccupantes en termes de santé publique ont pu être établies ;
- 3- la liste de l'EMA sur les bactéries résistantes identifiées chez les animaux de compagnie qui peuvent poser problème pour la santé publique, en termes de transfert aux humains de certaines résistances (EMA 2015). L'utilisation de certains antibiotiques d'importance critique pour la santé humaine chez les animaux de compagnie peut constituer un facteur d'émergence et de diffusion de certaines bactéries multi-résistantes (BMR) qui peuvent ensuite être transmises à l'humain. Ainsi, des combinaisons spécifiques de bactérie/famille d'antibiotiques, retrouvées chez des animaux de compagnie et jugées préoccupantes en termes de santé publique, ont été listées dans cette note de réflexion ;
- 4- la liste de l'ANSM des antibiotiques critiques ainsi que des bactéries ciblées (ANSM 2016). Au niveau français, l'ANSM a actualisé en 2015¹² la liste des antibiotiques critiques, compte tenu d'évolutions d'ordre épidémiologique et des données relatives aux ventes/consommations d'antibiotiques. La liste de l'ANSM comprend deux catégories d'antibiotiques critiques (« antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes » et « antibiotiques de dernier recours ») ainsi que le groupe bactérien ciblé, selon s'il s'agit de bactéries à Gram positif ou Gram négatif.

Les différentes listes mentionnées ci-dessus sont détaillées dans l'Annexe 3 du rapport. Elles ont été complétées par des couples bactérie/famille d'antibiotiques faisant l'objet d'une surveillance en France (Résapath 2022 ; PRIMO 2022 ; SPARES 2022) ainsi qu'en Europe (décision d'exécution (UE) 2020/1729) (cf. partie 1.3.3.1 du rapport).

Sur la base de ces différentes sources, une liste initiale composée de 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques a été établie par le GT (Annexe 4).

¹² En 2022, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a procédé à une actualisation de la liste de l'ANSM de 2015. Ainsi, deux groupes d'antibiotiques ont été définis pour la pratique de ville - Groupe I : molécules à usage courant ou préférentiel et Groupe II : molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne) et un groupe supplémentaire pour la pratique hospitalière - Groupe III : molécules à usage réservé pour préserver leur efficacité.

4.1.2 Sélection des couples bactérie/famille d'antibiotiques à hiérarchiser

Une fois la liste initiale des couples bactérie/famille d'antibiotiques établie, la deuxième étape a consisté à sélectionner les couples qui feront l'objet d'une hiérarchisation (couples d'intérêt). Cette sélection a été faite en deux temps selon des filtres définis par le GT (Annexe 4):

- application d'un filtre d'exclusion aux 57 couples de la liste initiale : les bactéries qui n'étaient pas susceptibles d'être présentes chez un animal de production ou un animal de compagnie ont été exclues¹³ ;
- application de deux filtres d'inclusion sur les 51 couples restants, à savoir :
 - i) la capacité de transfert depuis l'animal aux humains, qu'il s'agisse du transfert de la bactérie ou d'EGM ;
 - ii) l'importance de l'antibiotique pour la santé humaine.

Une liste restreinte, répondant simultanément aux deux filtres d'inclusion a été ensuite retenue par les experts. Ainsi, **32 couples bactérie/famille d'antibiotiques** d'intérêt ont été sélectionnés par le GT pour la hiérarchisation (Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des 32 couples d'intérêts bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT

Ordre, genres ou espèces bactériens	Famille d'antibiotiques concernée par la résistance	Sources
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes*	WHO 2017 ; EMA 2015 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022 ; SPARES et PRIMO 2022
<i>Campylobacter</i> spp.	Fluoroquinolones	WHO 2017 ; EMA 2019 ; ANSM 2016 ; directive (UE) 2020/1729
	Aminosides	EMA 2019 ; directive (UE) 2020/1729
	Carbapénèmes*	EMA 2015 ; directive (UE) 2020/1729
	Macrolides	EMA 2019 ; directive (UE) 2020/1729
Enterobacterales	Monobactames*	EMA 2019
	Fluoroquinolones	WHO 2017 ; EMA 2019 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022 ; SPARES et PRIMO 2022 ; directive (UE) 2020/1729
	C3-4G	WHO 2017 ; EMA 2019 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022 ; SPARES et PRIMO 2022 ; directive (UE) 2020/1729
	Acides phosphoniques*	EMA 2019 ; ANSM 2016
	Polymyxines	EMA 2019 ; Résapath 2021 ; ANSM 2016
	Carbapénèmes*	WHO 2017 ; EMA 2015 ; EMA 2019 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022 ; SPARES et PRIMO 2022 ; directive (UE) 2020/1729
	Glycylcyclines*	EMA 2019 ; ANSM 2016 ; directive (UE) 2020/1729
	Pénicillines	EMA 2019 ; directive (UE) 2020/1729
	Association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases	EMA 2019 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022
	Macrolides	EMA 2019 ; directive (UE) 2020/1729
	Association céphalosporines et inhibiteurs de la β -lactamase*	directive (UE) 2020/1729
	Aminosides	EMA 2019 ; Résapath 2022 ; directive (UE) 2020/1729

¹³ Les six couples exclus sont les suivants : *Neisseria gonorrhoeae*/C3G, *Neisseria gonorrhoeae*/fluoroquinolones, *Streptococcus pneumoniae*/pénicilline, *Haemophilus influenzae*/ampicilline, *Shigella* spp./fluoroquinolones, *Helicobacter pylori*/clarithromycine

<i>Enterococcus</i> spp.	Glycopeptides*	WHO 2017 ; EMA 2015 ; EMA 2019 ; ANSM 2016 ; SPARES et PRIMO 2022 ; directive (UE) 2020/1729
	Lipopeptides*	EMA 2019 ; ANSM 2016 ; directive (UE) 2020/1729
	Glycylcyclines*	directive (UE) 2020/1729
	Pénicillines	directive (UE) 2020/1729
	Aminosides	EMA 2019 ; directive (UE) 2020/1729
	Oxazolidinones*	EMA 2019 ; ANSM 2016 ; directive (UE) 2020/1729
	Aminopénicillines	EMA 2019
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes*	WHO 2017 ; EMA 2015 ; ANSM 2016 ; Résapath 2022 ; SPARES et PRIMO 2022
<i>Staphylococcus aureus</i>	Méticilline*	WHO 2017 ; EMA 2015 ; EMA 2019 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022
	Lipopeptides*	EMA 2019
	Glycylcyclines*	EMA 2019
	Glycopeptides*	WHO 2017 ; EMA 2019 ; ANSM 2016
	Oxazolidinones*	EMA 2019 ; ANSM 2016
	Céphalosporines de 5 ^{ème} génération*	EMA 2019
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Méticilline*	EMA 2015 ; Résapath 2022

* : Antibiotiques dont l'usage est interdit en médecine vétérinaire

4.1.3 Hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques

4.1.3.1 Définition des critères de hiérarchisation

La hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques s'est appuyée sur trois critères définis collectivement par le GT :

- i. le critère « **transmissibilité** » prend en compte l'importance des voies de transmission directe, par la chaîne alimentaire ou par l'environnement, ainsi que la fréquence des événements de transmission, et le caractère mobile de certains éléments génétiques supports de la résistance ;
- ii. le critère « **traitabilité** » comprend la disponibilité d'alternative(s) thérapeutique(s) (à savoir l'utilisation d'autres antibiotiques) selon des schémas thérapeutiques existants, en tenant compte du nombre d'alternatives disponibles, de leur diversité et de la résistance actuelle à ces alternatives ;
- iii. le critère « **morbi-mortalité** » se définit par le nombre annuel d'infections chez les humains pour une bactérie résistante à un antibiotique ainsi que le nombre annuel de décès attribuables à ces infections. Ce critère a été renseigné à l'aide de données de la littérature (Cassini *et al.* 2019), ou de données produites par SpF à partir de la base de données SPARES en date du 10/07/2021, ou des données du CNR des *Campylobacter* et *Helicobacter*¹⁴.

Le GT a fait le choix de ne pas pondérer les trois critères de hiérarchisation qui apparaissaient tous d'importance égale pour hiérarchiser les couples d'intérêt prioritaire. Ces critères sont séquencés dans le temps. Il est tenu compte de la transmissibilité du couple bactérie/famille d'antibiotiques, puis de la présence ou pas d'alternative(s) thérapeutique(s) et enfin du constat éventuel des conséquences (morbi-mortalité). En outre, l'intégration d'un critère de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques a fait l'objet de réflexions reprises dans la partie 4.3. Ce critère additionnel est, en partie, lié à la traduction en coûts monétaires des trois critères présélectionnés. N'ayant pas pu faire une estimation

¹⁴ <https://www.cnrch.fr/bilans-et-publications/bilans-annuels-cnr-ch/>, consulté en juin 2023

complète des différents types de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques compte tenu des données disponibles, le GT n'a pas pu intégrer ce critère dans la hiérarchisation finale des couples. Le travail exploratoire mené sur ces coûts fait l'objet d'une partie présentée dans l'Annexe 5 du rapport dont le résumé présenté dans la partie point 4.3.1, servira à formuler des recommandations pour un travail plus abouti en ce sens.

Afin de procéder à la hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques, le GT a eu recours à une méthodologie basée sur une élicitation d'experts. Cette méthode consiste à recueillir l'opinion d'experts en se basant sur leur expérience et les connaissances qu'ils ont pu acquérir au fil des années (Petit *et al.* 2020 ; Gore 1987) Ainsi, chaque expert élicité disposait pour chaque critère de hiérarchisation de 320 billes qui devaient être intégralement réparties entre les 32 couples. Le couple ayant le plus de billes attribuées était considéré comme celui qui pesait le plus dans le critère considéré.

Un fichier Excel listant les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques¹⁵ pour chacun des trois critères de hiérarchisation a été transmis aux experts (Annexe 6). Dix experts membres du GT rejoints par deux experts ne faisant pas partie du GT¹⁶, ont participé à l'exercice d'élicitation. La répartition des experts pour l'élicitation des trois critères de hiérarchisation a été faite en fonction de leurs compétences dans le secteur de la médecine humaine et vétérinaire.

4.1.3.2 Calcul de l'indice de criticité

Le traitement des données a été réalisé avec les valeurs individuelles communiquées par les experts élicités. Les valeurs moyennes de l'importance relative pour chacun des trois critères de hiérarchisation pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont présentées dans l'Annexe 7. Un indice de criticité par couple bactérie/famille d'antibiotiques a été calculé en multipliant les moyennes relatives à chaque critère hiérarchisation :

$$\text{Indice de criticité} = \text{critère « transmissibilité »} \times \text{critère « traitabilité »} \times \text{critère « morbi-mortalité »}$$

4.2 Résultats de l'élicitation d'experts

4.2.1 Présentation des résultats

Les valeurs moyennes et les écarts-types calculés pour l'indice de criticité des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont présentés dans la Figure 2 ci-dessous :

¹⁵ Les 32 couples ont été listés dans le tableau par ordre alphabétique du genre ou ordre bactérien

¹⁶ Afin d'assurer une bonne représentativité et un équilibre des compétences, deux experts infectiologues ne faisant pas partie du GT ont été sollicités pour rejoindre les experts élicités pour le critère « traitabilité ».

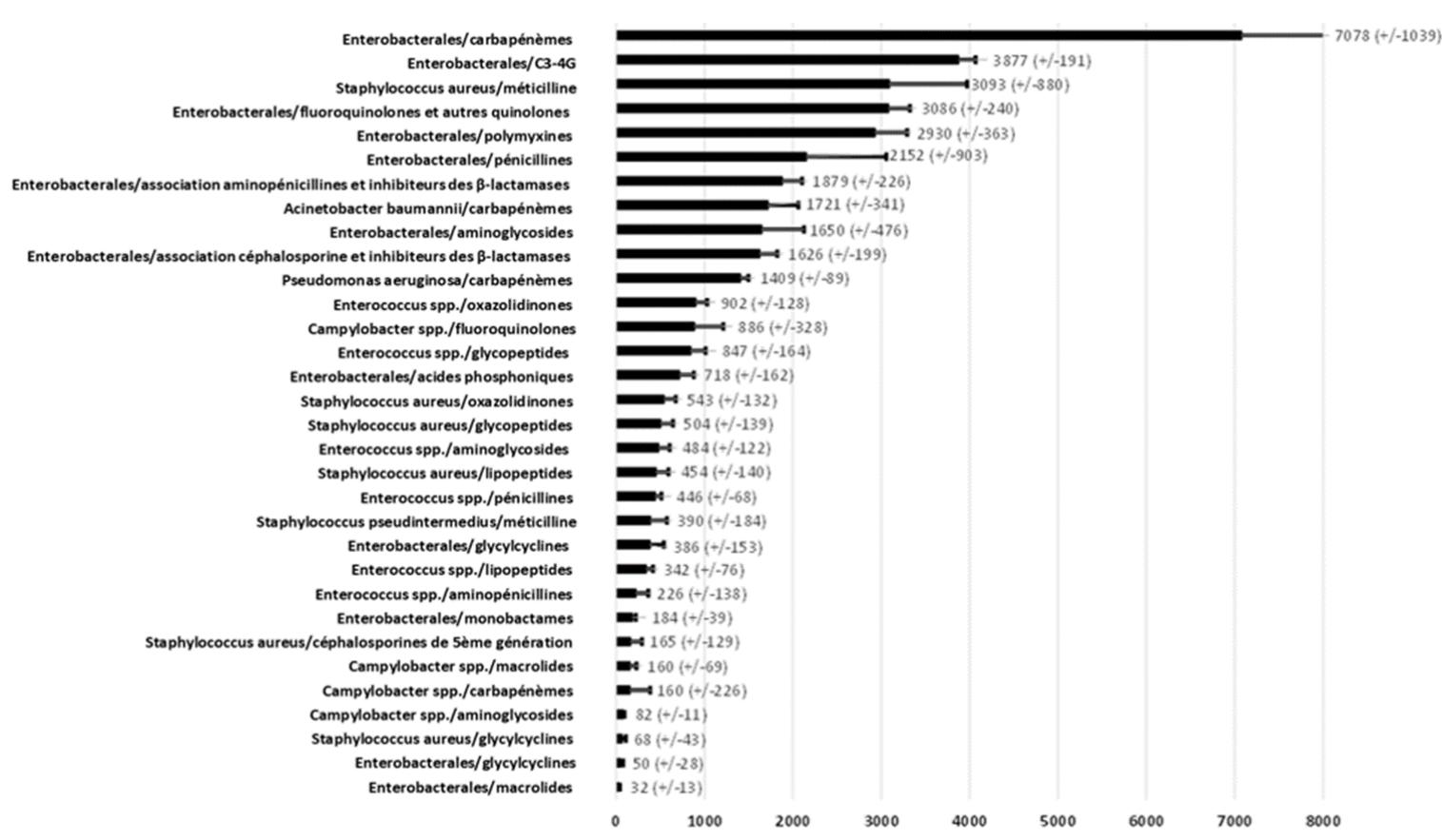


Figure 2 : Indice de criticité (moyenne et écart-type) pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques (n= 12 experts)

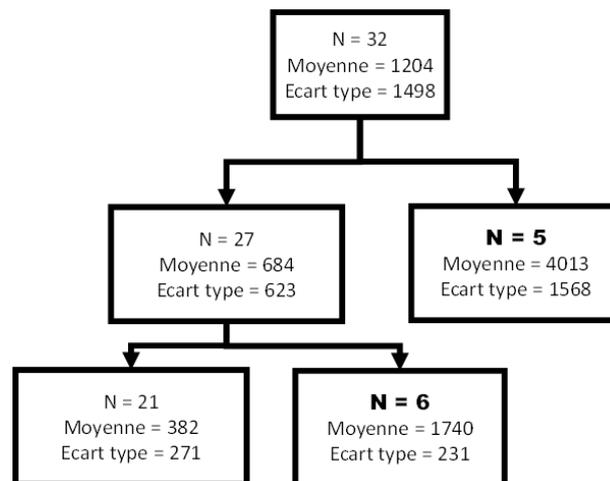
Un regroupement des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques a été réalisé à l'aide d'un arbre de régression, à partir de la moyenne de l'indice de criticité attribuée à chaque couple. L'objectif de cet exercice était d'arriver à des regroupements de couples dans un groupe particulier avec une moyenne donnée et un écart type le plus faible possible¹⁷. Il en ressort trois groupes, présentés ci-dessous par ordre décroissant d'importance (Figure 3) :

1. un premier groupe « hautement prioritaire » pour la santé publique composé de cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/carbapénèmes, les Enterobacterales/C3-4G, *Staphylococcus aureus*/méticilline, les Enterobacterales/fluoroquinolones et les Enterobacterales/polymyxines ;
2. un deuxième groupe « prioritaire » pour la santé publique qui rassemble six couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/pénicillines, les Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β-lactamases, *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes, les Enterobacterales/aminosides, les Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β-lactamases et *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénèmes ;

¹⁷ Les travaux de Humblet *et al.* 2012 ainsi que ceux de Saegerman *et al.* 2011 détaillent les principes mathématiques des modèles d'arbres de régression.

3. un troisième groupe composé de 21 couples importants mais considérés non prioritaires pour la santé publique dans le cadre de ce travail.

[A]



[B]

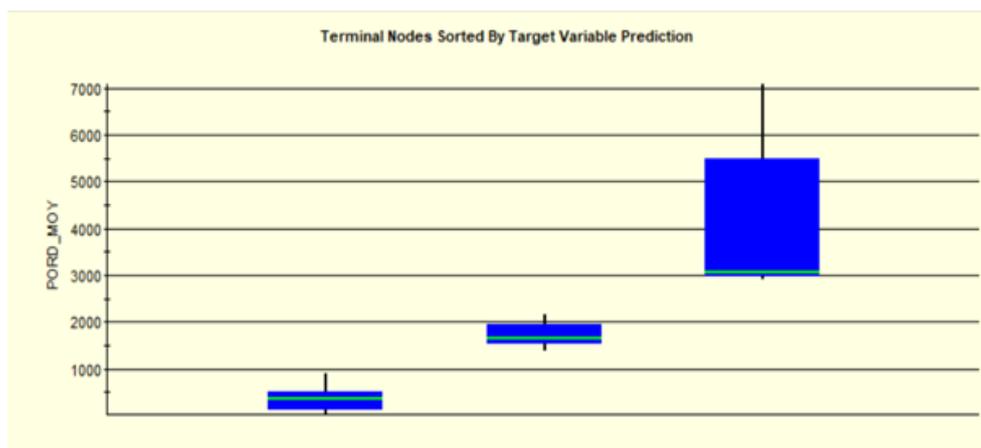


Figure 3 : Arbre de régression [A] et distribution des valeurs de criticité [B] par groupe de couples bactérie/famille d'antibiotiques

En partant de ce regroupement, 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant aux groupes « hautement prioritaire » et « prioritaire », ont été retenus par le GT pour l'établissement des profils de risque. Le classement de ces 11 couples est présenté dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Classement des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe 1 « hautement prioritaire » et au groupe 2 « prioritaire »

Rang	Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Indice de criticité
Groupe « hautement prioritaire »		
1	Enterobacterales/carbapénèmes	7079
2	Enterobacterales/C3-4G	3878
3	<i>Staphylococcus aureus</i> /méricilline	3093
4	Enterobacterales/fluoroquinolones	3086
5	Enterobacterales/polymyxines	2931
Groupe « prioritaire »		
6	Enterobacterales/aminopénicillines	2153
7	Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases	1880
8	<i>Acinetobacter baumannii</i> /carbapénèmes	1722
9	Enterobacterales/aminosides	1651
10	Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases	1626
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /carbapénèmes	1409

4.2.2 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été menée par le GT, afin de vérifier si les trois critères de hiérarchisation intervenant dans l'indice de criticité étaient pertinents pour cette hiérarchisation. Cette analyse a consisté, pour chacun des trois critères de hiérarchisation, à faire un classement décroissant des 32 couples sur la base de l'indice de criticité (qui n'est autre que l'agrégation des trois critères sous une forme multiplicative), puis en l'observation des modifications de classement au retrait de chacun de ces critères **Tableau 1** (Tableau 3). Ainsi, à titre d'exemple, le couple *Staphylococcus aureus*/méricilline occupe le troisième rang après calcul de l'indice de criticité. Suite au retrait du critère « transmissibilité », il occupe le septième rang. Ainsi, il y a une modification de quatre rangs, ce qui suggère l'importance de la prise en compte de ce critère dans l'évaluation de la criticité.

Il ressort de cette analyse de sensibilité que pour 22 couples bactérie/famille d'antibiotiques (soit 69 % des couples), une modification de plus de trois rangs, pour au moins un des critères, était constatée par rapport au rang initial de l'indice de criticité pris comme référence (soit 11 couples pour le critère de transmissibilité pris seul en compte ; cinq couples pour le critère « traitabilité » pris seul en compte et 10 couples pour le critère « morbi-mortalité » pris seul en compte). Ce résultat montre clairement l'importance de la prise en compte conjointe des trois critères dans le classement des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques.

Tableau 3 : Analyse de sensibilité réalisée par l'observation des modifications de classement (rang décroissant d'importance) au retrait de chacun des critères de l'indice de criticité

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Rang							
	[Criticité]	[Criticité] - [Transmissibilité]	Modification de plus de trois rangs pour le critère « transmissibilité » (N : non ; O : oui)	[Criticité] - [Traitabilité]	Modification de plus de trois rangs pour le critère « traitabilité » (N : non ; O : oui)	[Criticité] - [morbimortalité]	Modification de plus de trois rangs pour le critère « morbimortalité » (N : non ; O : oui)	Modification de plus de 3 rangs pour au moins un des trois critères (N : non ; O : oui)
Enterobacterales/carbapénèmes	1	1	N	2	N	4	N	N
Enterobacterales/C3-4G	2	4	N	4	N	3	N	N
<i>Staphylococcus aureus</i> /méricilline	3	7	O	3	N	5	N	O
Enterobacterales/fluoroquinolones	4	8	O	1	N	6	N	O
Enterobacterales/polymyxines	5	5	N	9	O	2	N	O
Enterobacterales/pénicillines	6	11	O	5	N	7	N	O
Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases	7	10	N	6	N	10	N	N
<i>Acinetobacter baumannii</i> /carbapénèmes	8	3	O	11	N	9	N	O
Enterobacterales/aminosides	9	15	O	7	N	8	N	O
Enterobacterales/ association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases	10	13	N	12	N	1	O	O
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /carbapénèmes	11	2	O	13	N	14	N	O
<i>Enterococcus</i> spp./oxazolidinones	12	9	N	14	N	13	N	N
<i>Campylobacter</i> spp./fluoroquinolones	13	22	O	8	O	11	N	O
<i>Enterococcus</i> spp./glycopeptides	14	6	O	16	N	16	N	O
Enterobacterales/acides phosphoniques	15	17	N	10	O	24	O	O
<i>Staphylococcus aureus</i> /oxazolidinones	16	16	N	18	N	19	N	N
<i>Staphylococcus aureus</i> /glycopeptides	17	14	N	21	O	17	N	O
<i>Enterococcus</i> spp./aminosides	18	20	N	15	N	26	O	O
<i>Staphylococcus aureus</i> /lipopeptides	19	12	O	22	N	20	N	O
<i>Enterococcus</i> spp./pénicillines	20	19	N	17	N	27	O	O
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> /méricilline	21	25	O	19	N	12	O	O
Enterobacterales/glycylcyclines	22	21	N	20	N	25	N	N
<i>Enterococcus</i> spp./lipopeptides	23	18	O	25	N	23	N	O
<i>Enterococcus</i> spp./aminopénicillines	24	23	N	24	N	18	O	O
Enterobacterales/monobactames	25	27	N	26	N	15	O	O

<i>Staphylococcus aureus</i> /céphalosporines de 5 ^{ème} génération	26	23	N	29	N	29	N	N
<i>Campylobacter</i> spp./carbapénèmes	27	29	N	23	O	22	O	O
<i>Campylobacter</i> spp./macrolides	28	26	N	27	N	30	N	N
<i>Campylobacter</i> spp./aminosides	29	31	N	28	N	21	O	O
<i>Staphylococcus aureus</i> /glycylcyclines	30	28	N	30	N	31	N	N
<i>Enterococcus</i> spp./glycylcyclines	31	30	N	31	N	32	N	N
Enterobacterales/macrolides	32	32	N	32	N	28	O	O
Nombre de "O"			11		5		10	22

4.2.3 Discussion des résultats

Le GT a établi une liste composée de 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire, susceptibles d'être présents chez les animaux de production et/ou de compagnie, et jugés préoccupants en terme de santé publique. Cette liste reflète bien les problématiques cliniques, potentiellement d'origine animale, rencontrées chez les humains. Elle est cohérente avec la liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques établie par l'OMS, ainsi que d'autres travaux de hiérarchisation issus d'organismes européens et nationaux.

Parmi les 11 couples retenus, sept sont des Enterobacterales. Les couples Enterobacterales/carbapénèmes et Enterobacterales/C3-4G occupent respectivement le premier et le deuxième rang de la liste établie par le GT, en cohérence avec les priorités de la stratégie nationale 2022-2025 des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine¹⁸. L'indice de criticité attribué au couple Enterobacterales/carbapénèmes est deux fois plus élevé que celui des Enterobacterales/C3-4G, attestant de la haute importance qui doit être accordée à cette résistance. En effet, l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les Enterobacterales, causée par des enzymes hydrolytiques appelées carbapénémases, est devenue une préoccupation majeure dans le monde. Les carbapénèmes sont des β -lactamines souvent utilisées en dernier recours dans le traitement de nombreuses infections nosocomiales, en particulier celles liées aux espèces de bacilles à Gram négatif multirésistants. Bien tolérés et encore actifs sur la plupart des bactéries, les carbapénèmes sont des molécules dont il convient de préserver l'efficacité. Bien que l'usage de ces antibiotiques soit interdit en médecine vétérinaire et que la résistance aux carbapénèmes soit encore très rare en France chez l'animal, la localisation plasmidique des gènes codant ces β -lactamases leur confère une grande capacité de dissémination. L'émergence constatée de souches d'Enterobacterales productrices de carbapénémases chez des animaux de production (Fischer *et al.* 2017) et de compagnie (Melo *et al.* 2017) représente un véritable risque pour la santé publique. De plus, ces carbapénémases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasse thérapeutique.

Concernant le couple Enterobacterales/polymyxines, une diminution significative de leur prévalence est observée depuis 2010 chez les veaux, les porcelets et les volailles (Résapath 2022). L'objectif du plan Ecoantibio 2, à savoir une réduction de 50 % de l'exposition à la colistine en cinq ans en filière bovine, porcine et avicole, a été atteint avec une diminution de l'exposition de 6 % en 2021 pour les trois filières animales. Cependant, le GT a considéré pertinent de faire figurer les Enterobacterales résistantes aux polymyxines dans le groupe « hautement prioritaire », afin de maintenir une surveillance de l'évolution de la prévalence de ce couple dans le secteur animal. Cette vigilance est d'autant plus justifiée que la colistine

¹⁸<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>, consulté en juin 2023

est maintenant considérée comme un antibiotique de dernier recours pour lutter contre certaines bactéries multirésistantes en milieu hospitalier, en dépit de sa néphrotoxicité.

Le GT souligne que le classement final des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques, obtenu après agrégation de trois critères de hiérarchisation, diffère du classement obtenu dans le cas où chaque critère est considéré séparément. Ainsi, certains couples qui occupent des classements élevés pour certains critères de hiérarchisation, ne figurent pas dans la liste finale des 11 couples retenus par le GT. C'est le cas par exemple du couple *Campylobacter* spp. /fluoroquinolones : bien que la transmissibilité de ce couple soit relativement élevée, la traitabilité des infections dues à ces bactéries résistantes reste bonne en médecine humaine à ce jour.

Considérant l'aspect dynamique et évolutif de la résistance bactérienne aux antibiotiques, le GT recommande une mise à jour régulière de cette liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques, en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et de l'évolution de la situation épidémiologique dans ce domaine.

4.3 Réflexions sur l'intégration d'un critère de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques

L'antibiorésistance occasionne des coûts associés aux impacts en santé humaine très élevés chaque année en France et dans le monde. L'évaluation des coûts de l'antibiorésistance représente un enjeu important pour les décideurs publics, dans le cadre de la mise en place d'actions visant à limiter la progression de ce phénomène (Carlet *et al.* 2015). L'analyse des coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance serait d'intérêt du fait qu'ils apporteraient des compléments d'information importants aux critères sanitaires, comme par exemple les charges d'un point de vue monétaire pour les services hospitaliers et les systèmes de santé ainsi l'impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. En ce sens, le GT a réfléchi à l'intégration d'un tel critère dans la hiérarchisation des couples. Cependant, les données disponibles pour ce travail n'ont pas permis la prise en compte de ce critère dans la hiérarchisation présentée plus haut. L'objectif de ce travail exploratoire (présenté en détail dans l'annexe 5) est, d'une part, de renseigner différents types de coûts en santé humaine attribuables à chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus dans la liste établie par le GT et, d'autre part, de tester statistiquement la pertinence et la faisabilité de la prise en compte d'un critère de coûts, en termes monétaires, dans la hiérarchisation de ces couples¹⁹.

4.3.1 Estimation des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques

En santé humaine, deux types de coûts attribuables à l'antibiorésistance peuvent être distingués : i) les coûts tangibles qui sont liés aux dépenses médicales et aux pertes économiques occasionnées par l'antibiorésistance et ; ii) les coûts intangibles qui sont en rapport avec la perte de qualité de vie causée par l'antibiorésistance en particulier pour les patients. Compte tenu des données disponibles, seuls les coûts tangibles attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques ont pu être analysés dans le cadre de la saisine.

Dans l'analyse des coûts tangibles liés à la santé humaine attribuables à l'antibiorésistance, il convient de distinguer deux catégories de coûts :

¹⁹ Il est à noter qu'aucune considération économique n'a été prise en compte dans les trois critères « transmissibilité », « traitabilité » et « morbi-mortalité » utilisés par le GT pour la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques.

- les coûts directs correspondent aux dépenses induites par l'antibiorésistance pour le traitement des affections causées par des bactéries. Ce sont des coûts directement quantifiables en unités monétaires. Ils peuvent correspondre à des dépenses effectuées dans le cadre du système de santé (frais d'hospitalisation, médicaments, consultations médicales, etc.) ou en dehors du système de santé (frais des transports des patients pour se rendre sur les lieux de soin, par exemple) (Taylor *et al.*, 2014). On peut y distinguer des dépenses d'hospitalisation et des dépenses post-hospitalisation pour des suivis de soins à domicile ou dans des centres spécialisés après un passage à l'hôpital (Touat *et al.*, 2021 ; ECDC-EMA 2009). L'ensemble de ces coûts est directement supporté par les patients (et/ou leurs proches) et le système de santé ;
- les coûts indirects comprennent trois composantes à savoir :
 - les pertes économiques (en termes de coûts d'opportunité) correspondant au temps non consacré à d'autres activités du fait de la maladie (travail rémunéré ou non, loisir, etc.) pour les patients ou leurs proches aidants ;
 - les pertes de productivité et de revenu pour les malades ou leurs proches aidants du fait de leur absentéisme au travail (qu'il donne lieu à des arrêts maladie ou non) lorsqu'ils sont en activité, associé à l'antibiorésistance.
 - l'augmentation de la mortalité qui entraîne une réduction de façon permanente de la taille de la population en âge de travailler à cause des décès prématurés attribuables à l'antibiorésistance qui peut représenter une perte économique²⁰.

Plusieurs études ont essayé d'estimer les coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance dans différents pays selon trois perspectives : la perspective du patient et/ou du payeur (coûts directs pour les patients), la perspective de l'hôpital (coûts directs pour les hôpitaux) et la perspective sociétale (coûts indirects)²¹ (Gandra *et al.*, 2014). Cependant, très peu de ces analyses ont été réalisées par couple bactérie/famille d'antibiotiques à l'exception des SARM et des Enterobacterales/C3-4G qui sont les bactéries les plus étudiées dans la littérature. Une des raisons pouvant expliquer le faible nombre d'études sur les coûts en santé humaine attribuables aux différents couples bactérie/famille d'antibiotiques est la disponibilité des données permettant une analyse avec une telle granulométrie.

En France, une estimation de ces différents types de coûts est possible à partir des données du SNDS créé en 2016 par la loi dite de « modernisation de notre système de santé » comprenant la base du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) chaînée à celle du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cependant, les données du SNDS n'ont pas pu être mobilisées pour la réalisation de ce travail dans le délai initialement prévu par la saisine. Cependant, afin d'avoir une approximation des coûts en santé humaine attribuables à certains couples bactérie/famille d'antibiotiques dans la liste retenue par le GT et de tester l'intérêt d'intégrer un tel indicateur dans les critères de hiérarchisation de ces couples, des estimations, à visée exploratoire, ont pu être réalisées à partir des données disponibles dans la littérature.

Dans la liste des couples bactérie/famille d'antibiotiques retenue par le GT, des données ont pu être recueillies à partir de travaux récents (Opatowski *et al.*, 2019, Touat *et al.*, 2019 ; Cassini *et al.*, 2019) pour seulement 6 des 11 couples retenus dans la hiérarchisation. Il s'agit des couples suivants :

- Enterobacterales/carbapénèmes (rang 1)
- Enterobacterales/C3-4G (rang 2) ;

²⁰ Cette réduction de la taille de la population active correspond à une perte économique dans l'hypothèse de plein emploi. De plus, pour pouvoir évaluer une telle perte il faudrait pouvoir disposer de données épidémiologiques (âge moyen des décès prématurés) et démographiques (tendance en matière de natalité et solde migratoire).

²¹ Il est à noter qu'en économie de la santé, la perspective "sociétale" peut aussi prendre un angle plus large et inclure également les coûts intangibles.

- SARM (rang 3) ;
- Enterobacterales/polymyxines (rang 5) ;
- *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes (rang 8) ;
- *Pseudomonas aeruginosa* /carbapénèmes (rang 11).

Les données recueillies dans la littérature ont permis d'estimer trois indicateurs de coûts en santé humaine attribuables à ces couples bactérie/famille d'antibiotiques. Il s'agit des coûts suivants :

- les coûts d'hospitalisation (coûts directs) qui prennent en compte le nombre d'hospitalisations, la durée des séjours et le coût moyen supplémentaire attribuables au couple bactérie/famille d'antibiotiques en question²² ;
- les pertes économiques (coûts indirects) liées à l'absence au travail des personnes malades à cause des infections causées par des bactéries résistantes à des antibiotiques ;
- les pertes économiques (coûts indirects) liées aux décès prématurés occasionnés par des bactéries résistantes à des antibiotiques.

4.3.2 Non prise en compte des coûts en santé humaine dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques

Les résultats des estimations réalisées montrent que des couples qui occasionnent un faible nombre d'hospitalisations, comme les Enterobacterales/carbapénèmes (*Klebsiella pneumoniae* en particulier), seraient ceux pour lesquels les dépenses moyennes par cas en milieu hospitalier (ou par séjour hospitalier) seraient les plus élevées (cf. Annexe 5). Ce résultat tend à conforter la position des Enterobacterales/carbapénèmes en tête du classement établi par le GT. Cependant, l'inclusion des types de coûts dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques n'a pas été considérée opportune par le GT. En effet, les données utilisées pour l'estimation du coût d'hospitalisation par cas ne permettent pas de discriminer entre les couples car les valeurs moyennes obtenues ne permettent pas d'établir de différence, d'un point de vue statistique, entre les couples pour lesquels les estimations ont été réalisées.

Compte tenu de cette faible hétérogénéité du coût d'hospitalisation entre les couples bactérie/famille d'antibiotiques, le critère de coûts le plus discriminant serait le coût total intégrant les dépenses d'hospitalisation et les pertes économiques dues aux absences au travail et aux décès prématurés attribuables aux différents couples. Toutefois, le coût total est fortement corrélé au nombre de cas (prévalence) pour chacun des couples analysés. Ainsi, tenant compte du nombre total de cas pour chacun des couples, les Enterobacterales productrices de BLSE (*E. coli* en particulier) ainsi que les SARM occasionneraient des dépenses d'hospitalisation et des pertes de productivité largement supérieures à des couples avec un faible nombre de cas comme c'est cela est illustré pour les Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (*K. pneumoniae* en particulier).

Même si les coûts tangibles (coûts directs et coûts indirects) liés à la santé humaine estimés sont assez variables entre les couples bactérie/famille d'antibiotiques et que, pris isolément, certains indicateurs de coûts peuvent conduire à un classement différent par rapport aux critères sanitaires utilisés par le GT²³, la corrélation avec le nombre de cas peut faire, des coûts tangibles, un critère inadéquat pour l'intégrer dans la hiérarchisation de ces couples. En effet, l'utilisation d'un critère de coûts en santé humaine dans la

²² Il est à noter que les coûts d'hospitalisation n'ont pas pu être estimés pour les six couples bactérie/famille d'antibiotiques car les données permettant de faire ces estimations n'ont été recueillies que pour les Enterobacterales/carbapénèmes, les E-BLSE et les SARM.

²³ Un test réalisé avec les pertes économiques liées aux décès prématurés montre que le classement des couples pourrait être différent de celui obtenu à partir des autres critères sanitaires utilisés dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques (cf Annexe 5).

hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques pourrait violer le principe de non interdépendance avec d'autres critères tels que la traitabilité et la morbi-mortalité qui sont positivement corrélés à la prévalence. L'intégration d'un tel critère nécessite, d'une part, l'estimation des différents types de coûts attribuables aux couples et, d'autre part, un test statistique d'indépendance entre ces différents critères.

4.3.3 Pistes d'amélioration pour l'estimation des coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance

Les principales limites de l'estimation des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques sont liées aux données mobilisables dans le cadre de l'expertise. Les indicateurs de coûts directs et coûts indirects analysés ont été estimés à partir de données provenant de la littérature étant donné les difficultés que le GT a rencontré pour accéder aux bases de données médico-administratives existantes dans le délai initialement prévu pour le traitement de la saisine. Cependant, il existe très peu d'études sur les coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France, ce qui n'a pas permis de travailler sur l'ensemble des couples retenus par le GT et de comparer les indicateurs de coûts qui leur sont attribuables. De plus, les estimations réalisées dans ce travail pour les différents indicateurs de coûts directs et coûts indirects sont basées sur des valeurs moyennes pour certains paramètres calculés sur plusieurs couples bactérie/famille d'antibiotiques ou plusieurs sites d'infection (voies respiratoires, voies génito-urinaires gastro-intestinal et abdominal, cœur et médiastin, bactériémie primaire, etc.), ce qui peut conduire à une sous-estimation ou une surestimation des coûts attribuables à chacun de ces couples. En ce sens, l'accès à des bases de données médico-administratives comme celles du SNDS (le PMSI en particulier) notamment par la réduction du temps nécessaire pour leur mise à disposition aurait pu permettre des analyses plus fines des coûts en santé humaine attribuables aux différents couples.

Toutefois, même les études sur les coûts en santé humaine de l'antibiorésistance basées sur les données du SNDS et en particulier du PMSI peuvent présenter certaines limites liées au mode de renseignement de ces données. En particulier, la qualité du codage PMSI peut varier d'un hôpital à l'autre (Pierron *et al.*, 2015). De fait, l'enregistrement de ces données nécessite un investissement en temps et en ressources humaines de la part des hôpitaux. Des retours de la part des utilisateurs de ces informations pourraient constituer une incitation pour l'amélioration du système de codage et une harmonisation entre les hôpitaux, afin de pouvoir mieux mesurer les coûts attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques.

Par ailleurs, les seules études identifiées récentes sur les coûts attribuables à l'antibiorésistance en France n'ont estimé que des coûts directs et en particulier les dépenses en milieu hospitalier. Cependant, une part non négligeable des infections causées par des bactéries résistantes à des antibiotiques ne passe pas par les hôpitaux et pourrait ne pas être repérable à travers les systèmes de renseignement des données existantes. La mise en place d'un système permettant d'identifier ces cas d'infections « antibiorésistantes » qui peuvent entraîner des soins et dépenses de santé en dehors du milieu hospitalier ainsi que des pertes économiques et des coûts intangibles pourrait permettre une meilleure évaluation du coût total attribuable à l'antibiorésistance en France.

Le GT a établi une liste de 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques « hautement prioritaires » et « prioritaires » en termes de santé publique et pour lesquels la contamination humaine peut être d'origine animale.

L'ordre des Enterobacterales, qui comprend des agents pathogènes d'importance pour la santé publique comme *E. coli* et *K. pneumoniae*, est représenté dans 8 des 11 couples. Parmi les cinq couples classés « hautement prioritaires », le couple Enterobacterales/carbapénèmes se place nettement en tête, suivi par le couple Enterobacterales/C3-4G. Le SARM est également classé « hautement prioritaire ». Dans le groupe « prioritaire » apparaissent les couples *A. baumannii*/carbapénèmes et *P. aeruginosa*/carbapénèmes.

L'insuffisance des données disponibles pour estimer les différents types de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques incluant les coûts intangibles et la faible hétérogénéité des coûts (directs et indirects) calculés n'ont pas permis leur prise en compte comme critère de hiérarchisation des couples prioritaires. Les analyses des coûts moyens par cas en milieu hospitalier confortent la position des Enterobacterales/carbapénèmes en tête de classement. Dans la limite de leur indétermination, les résultats indiquent toutefois que les Enterobacterales/C3-4G et les SARM pourraient occasionner, du simple fait de leur plus grande prévalence, des coûts totaux (dont l'hospitalisation et la perte de productivité) largement supérieurs par rapport aux autres couples.

5 Profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire

5.1 Définition d'un profil de risque

D'après le Codex alimentarius, le profil de risque lié à la résistance bactérienne d'origine alimentaire est une description d'un problème lié à la sécurité sanitaire des aliments et de son contexte (Codex alimentarius 2011). Il présente, sous forme concise, l'ensemble des connaissances scientifiques et des données disponibles utiles pour décrire le plus complètement possible un risque sanitaire. Dans le cadre de cette saisine, il s'agit donc de présenter l'ensemble des connaissances scientifiques relatives aux 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT. L'information fournie dans le profil de risque va contribuer à formuler des recommandations de mesures de gestion sur la base d'un socle de données scientifiques solides, sans pour autant passer par une analyse de risque. L'étendue du profil de risque peut varier selon les besoins des gestionnaires de risques, la complexité et l'urgence du risque sanitaire.

5.2 Méthodologie d'élaboration des profils de risque

Afin d'élaborer les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire, le GT s'est basé sur l'Annexe I des lignes directrices du Codex alimentarius et qui présente une liste des éléments à prendre en considération pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire (Codex alimentarius 2011). Ces éléments de l'Annexe I ont été adaptés à la problématique de la saisine pour la description des connaissances actuelles relatives aux 11 couples bactérie/famille d'antibiotique d'intérêt prioritaire.

Les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotique prioritaires ont été organisés en trois sections : 1) identification du danger et données de prévalence ; 2) exposition humaine et 3) impacts sur la santé publique.

5.2.1 Identification du danger et données de prévalences

Cette première section a pour objectif d'identifier et de décrire le danger qui, dans le cas de cette saisine, est la bactérie porteuse de la résistance à la famille d'antibiotiques d'intérêt, à partir de l'ensemble des connaissances scientifiques et épidémiologiques disponibles chez les différentes espèces animales cibles (animaux de production et animaux de compagnie/de loisirs), au niveau de la chaîne alimentaire (élevage, abattoir et distribution) et chez les humains. Les descriptions ont concerné :

- 1- les supports génétiques de la résistance : des informations générales sur les déterminants génétiques de la résistance de la bactérie à la famille d'antibiotiques ont été renseignées dans les différents profils de risque, à partir des données issues du corpus bibliographique personnel des experts ;
- 2- l'évolution de la résistance bactérienne : des données en lien avec les proportions des souches bactériennes résistantes à la famille d'antibiotique chez les différentes espèces animales cibles (animaux de production et de compagnie/de loisirs), au niveau des différents maillons de la chaîne alimentaire ainsi que chez les humains sont développées dans cette partie. Ces données de résistances bactériennes ont été obtenues à partir des rapports annuels du Résapath et des rapports annuels issus des PSPC de la DGAI (cf. parties 1.3.3.1 et 3.2.1).

Concernant le secteur humain, le GT a exploité les données de résistances bactériennes au niveau des hôpitaux, de la médecine de ville et des EHPAD, à partir des rapports annuels des missions nationales PRIMO et SPARES et des données des CNR. Des données de surveillances

européennes sont venues compléter ces données françaises, afin de mieux documenter les évolutions et les émergences observées sur le terrain (cf. parties 1.3.3.1 et 3.2.2).

Le GT s'est basé sur une échelle qualitative élaborée par l'EFSA²⁴, afin de qualifier les proportions de souches bactériennes résistantes à une famille d'antibiotiques : rare (< 0,1 %), très faible (0,1 % à 1 %), faible (> 1 % à 10 %), modéré (> 10 % à 20 %), élevé (> 20 % à 50 %), très élevé (> 50 % à 70 %) et extrêmement élevé (> 70 %).

L'évolution des proportions de souches bactériennes résistantes aux familles d'antibiotiques a été analysée par le GT sous forme d'une observation de tendances sur plusieurs années consécutives, étant donné que ces données n'ont pas fait l'objet de tests statistiques.

- 3- la catégorisation de la famille d'antibiotiques : des données en lien avec la catégorisation de l'antibiotique à l'échelle nationale, européenne et internationale chez les différentes espèces animales cibles et chez les humains sont présentées dans cette partie ;
- 4- les voies d'administration et indications de traitement de la famille d'antibiotiques : des informations générales portant sur les voies d'administration et les indications de traitement sont présentées dans cette partie chez les différentes espèces animales cibles et chez les humains. Pour certaines familles d'antibiotiques, des informations en lien avec les substances appartenant à cette famille (nombre de spécialités, voie d'administration et indications de traitements chez l'espèce animale cible) sont détaillées dans les annexes 8 à 11 du rapport. Différents facteurs directement liés à l'utilisation d'un médicament vétérinaire contenant un antibiotique affectent la résistance aux antibiotiques. Cela inclut notamment la formulation du produit fini (forme pharmaceutique et composition), la voie d'administration (locale, parentérale, orale), la dose, la durée de traitement et le nombre d'animaux traités (traitement individuel *versus* traitement de groupe). En 2020, et pour l'ensemble de l'UE²⁵, la proportion des ventes d'antibiotiques administrés par voie orale destinés aux animaux producteurs de denrées (en mg/kg PCU²⁶) représente 89,6 % du total des ventes d'antibiotiques (EMA/EFSA 2017 ; EMA/ESVAC 2020). L'administration par voie orale, dans les aliments ou dans l'eau de boisson, plutôt que par voie parentérale, présente des avantages économiques et ergonomiques majeurs. Cependant, concernant l'impact sur la résistance aux antibiotiques, la voie orale exerce une pression de sélection induisant des modifications du microbiote digestif, de l'oropharynx jusqu'aux selles, et par conséquent dans l'environnement (EMA 2019 ; EMA/EFSA 2017 ; Catry 2017 ; Crémieux *et al.* 2003). L'avis scientifique conjoint de l'EFSA et de l'EMA a notamment mentionné que l'administration orale d'antimicrobiens chez le bétail est particulièrement préoccupante en termes de promotion et de développement de la résistance, en raison de la forte exposition des bactéries commensales gastro-intestinales, de la variabilité des doses individuelles d'antibiotiques ingérées lors de traitements collectifs, et de la durée de traitement ou d'exposition parfois prolongée, notamment pour les produits administrés dans l'alimentation animale (EMA/EFSA 2017). Une hiérarchie des voies d'administration et de formulations, classées par ordre croissant d'effet sur la sélection de la résistance, est proposée par l'*Antimicrobial advice ad hoc expert group* (AMEG) comme suit :
 - traitement individuel local (intramammaire, collyre ou auriculaire) ;
 - traitement individuel parentéral (intraveineux, intramusculaire, sous-cutané) ;
 - traitement individuel oral (comprimés, bolus oral) ;
 - traitement de groupe injectable (métaphylaxie) ;
 - traitement de groupe par voie orale par l'intermédiaire de l'eau de boisson/le substitut de lait (métaphylaxie) ;

²⁴ <https://multimedia.efsa.europa.eu/dataviz-2019/index.htm#>, consulté en juin 2023

²⁵ En France, en utilisant l'ALEA, la forme orale représente 52,8% par rapport au total des ventes d'antibiotiques.

²⁶ *Population Correction Unit*

- traitement de groupe par voie orale par l'intermédiaire des aliments médicamenteux (métaphylaxie).
- 5- l'évolution de l'exposition à la famille d'antibiotiques : des données françaises d'exposition à la famille d'antibiotique d'intérêt ont été renseignées chez les animaux de production et de compagnie ainsi que chez les humains. Pour les différentes espèces animales cibles, ces données ont été obtenues à partir des données publiées par l'ANMV dans le cadre du suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France (cf. parties 1.3.3.1 et 3.1.1). Chez les humains, ces données ont été collectées à partir des rapports annuels de la mission SPARES concernant la surveillance de la consommation des antibiotiques en établissement de santé ainsi que des données issues du SNDS de la caisse nationale d'assurance maladie, et qui sont analysées par SpF pour les consommations d'antibiotiques en soins de ville (cf. parties 1.3.3.1 et 3.1.2).

5.2.2 Exposition humaine

Les bactéries résistantes aux antibiotiques d'origine animale peuvent être transmises aux humains par voie alimentaire par la consommation de denrées d'origine animale (produites localement ou importées), par contact direct avec les animaux de production ou de compagnie, mais aussi indirectement à travers l'environnement. Néanmoins, la transmission interhumaine par contact direct (cercle familial, milieu hospitalier ou les établissements médico-sociaux) reste la voie principale de diffusion de l'antibiorésistance (Luden *et al.* 2019 ; Mughini-Gras *et al.* 2019 ; Day *et al.* 2019). Ces différentes voies d'exposition sont schématisées dans la Figure 4.

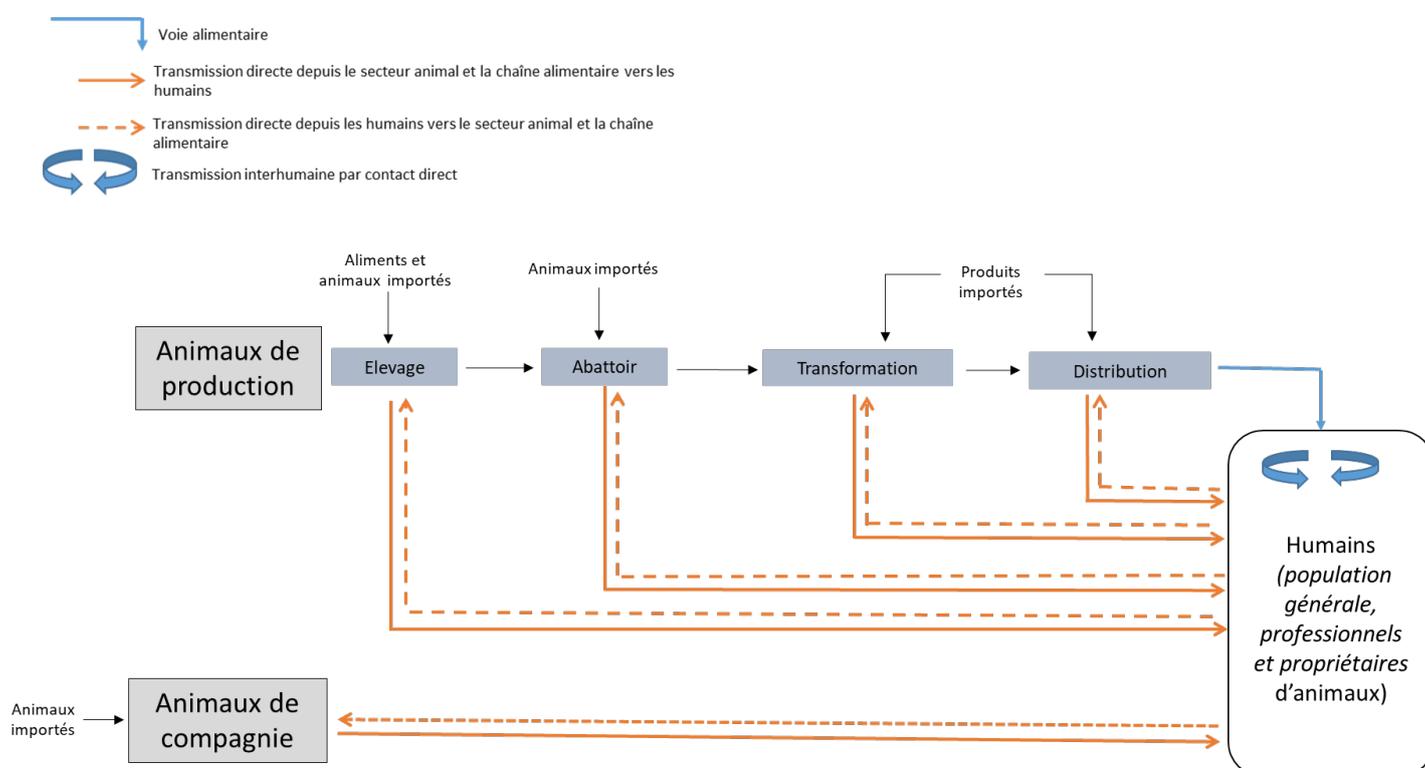


Figure 4 : Voies d'exposition des humains à une bactérie résistante aux antibiotiques. Le compartiment environnemental n'est pas représenté sur ce schéma car hors champ de la saisine

Dans le cadre des travaux de cette saisine, seules les expositions humaines par voie alimentaire et par contact direct avec des animaux de production ou de compagnie ont été prises en compte par le GT. Comme précisé dans la partie 1.3.2 du rapport, le GT a considéré comme hors champ de la saisine la

diffusion de la résistance aux antibiotiques aux humains par le compartiment environnemental (milieux aquatiques, terrestres, faune sauvage), cet aspect ayant fait l'objet d'un rapport d'expertise spécifique (Anses 2020). Par ailleurs, une transmission de bactéries résistantes d'origine humaine au secteur animal (animaux de production ou de compagnie) ou à un compartiment de la chaîne alimentaire (par exemple contamination de la viande au cours de la transformation) est également possible. Cependant, cette transmission n'a pas été prise en compte par le GT, étant donné que les questions portées par la saisine ont une finalité de santé publique.

L'exposition humaine à une bactérie résistante à une famille d'antibiotiques a été estimée par le GT, en tenant compte de la voie de transmission de la bactérie ainsi que des données du Résapath et des PSPC pour les proportions de souches résistantes décrites chez les animaux de production et de compagnie ainsi qu'au niveau de la chaîne alimentaire. Des données issues de la bibliographie ont également permis de compléter cette section du profil de risque.

5.2.3 Impacts sur la santé publique

Cette section englobe des informations en lien avec la mortalité hospitalière et l'augmentation de temps de séjour hospitalier, liées à des infections par la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les facteurs de risque ainsi que les alternatives thérapeutiques disponibles pour traiter les infections sont également développés dans cette section.

5.3 Élaboration des profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotique

Cette partie développe les profils de risque relatifs aux 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus par le GT. Une description générale des bactéries d'intérêt (habitats, maladies associées et voies de transmission chez les humains) est présentée en un premier temps. Les caractéristiques de chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques sont détaillées en un deuxième temps, selon la méthodologie décrite dans la partie 5.2.

5.3.1 Habitats, maladies associées et voies de transmission des bactéries d'intérêt

5.3.1.1 Les Enterobacterales

Les Enterobacterales constituent un vaste ordre bactérien regroupant des bactéries causant couramment des infections communautaires ou nosocomiales. Les Enterobacterales peuvent partager des mécanismes de résistance aux antibiotiques, comme par exemple la capacité à produire des BLSE dont les gènes portés par des éléments génétiques mobiles peuvent circuler efficacement parmi ces bactéries. Les Enterobacterales colonisent des niches écologiques extrêmement diverses comme les humains, les animaux, les plantes, les sols ou encore les environnements hydriques. Cependant, leur réservoir principal est le tractus gastro-intestinal des mammifères ainsi que des oiseaux, chez lesquels le portage est le plus souvent asymptomatique (Janda *et al.* 2021).

Au sein des Enterobacterales, on trouve la famille des *Enterobacteriaceae*, qui regroupe plusieurs agents pathogènes des animaux et des humains. Chez les animaux, les *Enterobacteriaceae* sont responsables d'infections des tractus digestifs et hépatiques, des voies respiratoires, des voies urogénitales, des glandes mammaires ou encore d'infections cutanées. Chez les humains, certaines de ces bactéries sont des pathogènes strictes et d'autres des pathogènes opportunistes. Parmi les principaux pathogènes, on peut citer les espèces *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.,

Serratia spp. ou *Citrobacter* spp. Ces bactéries peuvent être responsables d'un large éventail d'infections de gravité variable, principalement digestives, mais aussi extra-intestinales (pulmonaires, urinaires, etc.) (Wang *et al.* 2020 ; Holmes 2021).

La transmission des Enterobacterales est essentiellement interhumaine et a lieu par voie féco-orale et manuportage (milieu familial, crèches, hôpitaux, etc.). La transmission peut également avoir lieu par contact direct avec des animaux d'élevage ou de compagnie infectés ou avec leurs déjections. Pour les principales Enterobacterales responsables d'infections intestinales (*E. coli*, *Salmonella enterica*), la voie de transmission la plus courante est indirecte, par consommation d'aliments d'origine animale contaminés (viande de volaille ou viande hachée de bœuf insuffisamment cuites, œufs et produits à base d'œufs ainsi que des produits laitiers au lait cru). D'autres aliments d'origine végétale consommés crus (salade, jeunes pousses, graines germées, etc.) peuvent également être contaminés à partir de matières fécales animales présentes dans l'environnement, ou encore à partir des eaux d'irrigation ou de lavage. La consommation d'eau non traitée (dans des pays étrangers ou durant la pratique d'un sport en eau libre) est également une source de contamination. Pour d'autres Enterobacterales comme *K. pneumoniae*, la transmission par contact cutané direct ou à partir d'objets contaminés est prépondérante et à l'origine d'infections communautaires et nosocomiales (Janda *et al.* 2021).

5.3.1.2 *Staphylococcus aureus*

S. aureus est une bactérie ubiquitaire, particulièrement présente sur la peau, les muqueuses et dans la sphère rhinopharyngée des animaux à sang chaud (mammifères, oiseaux). L'espèce fait partie du microbiote cutané commensal d'environ 20 % de la population humaine (Paller 2020 ; Cheung 2021). *S. aureus* est également isolé de l'environnement naturel (sol, eau douce et eau de mer, poussière, air), de l'environnement domestique des humains (cuisine, réfrigérateur), de l'environnement hospitalier, des ateliers de préparation alimentaire ainsi qu'à partir de denrées alimentaires (Anses 2022a).

Chez les animaux, *S. aureus* est responsable de mammites, d'infections cutanées, d'otites et d'infections urinaires. Chez les humains, *S. aureus* est à l'origine d'infections cutanées (plaies), de septicémies, d'endocardites, de pneumonies et de complications post-opératoires telles des ostéomyélites (Idrees *et al.* 2021).

La transmission de *S. aureus* chez les humains se fait principalement par contact direct par les mains ou par voie oro-pharyngée à partir d'une personne colonisée par la bactérie. Une transmission indirecte est également possible, notamment par l'intermédiaire de l'environnement et de dispositifs de soin contaminés, mais également par consommation d'aliments contaminés. La contamination des aliments résulte généralement de leur manipulation par des personnes qui portent la bactérie, mais elle peut être également d'origine animale, la plus fréquente étant la contamination du lait en cas d'infection mammaire (Anses 2022a).

5.3.1.3 *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii est une bactérie ubiquitaire, très fréquente dans les environnements humides (sols, boues, stations d'épuration, etc.). Cette bactérie possède une capacité de survie prolongée dans l'environnement et résiste bien à la dessiccation. Sa présence a été également décrite chez des animaux de production et de compagnie (Lupo *et al.* 2018).

Chez les animaux, *A. baumannii* est occasionnellement responsable d'infections opportunistes (Eveillard *et al.* 2013). Chez les humains porteurs, elle est principalement isolée de la peau et des muqueuses mais également des voies aériennes supérieures (cavités nasales, trachée, etc.) et des zones humides (aisselle, aine, etc.). A l'hôpital, *A. baumannii* est responsable d'épidémies dans les services accueillant des patients fragiles. Chez les patients immunodéprimés, cette bactérie est à l'origine d'infections nosocomiales variées parfois sévères (bactériémies, infections pulmonaires, infections de plaies ou de brûlures, etc.) (Ibrahim *et al.* 2021 ; Bartal *et al.* 2022).

La transmission d'*A. baumannii* chez les humains se fait principalement par contact direct par l'intermédiaire des mains du personnel soignant. La transmission peut également avoir lieu par contact indirect à partir de l'environnement immédiat du patient (lit, matelas, tables, etc.) ou des équipements médicaux contaminés (par exemple appareils de ventilation) (Ibrahim *et al.* 2021 ; Bartal *et al.* 2022).

5.3.1.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Les bactéries du genre *Pseudomonas* ont une grande capacité à survivre et à croître dans des conditions très diverses, voire hostiles. Elles sont de ce fait présentes dans une grande variété d'écosystèmes terrestres, ce qui leur permet de coloniser naturellement les tissus de surface des animaux et des humains. L'espèce *P. aeruginosa* montre un tropisme pour les environnements hydriques, en particulier ceux riches en matières organiques, où il peut se développer sous forme de biofilms particulièrement résistants à l'action des biocides. *P. aeruginosa* est aussi fréquemment présent dans les canalisations d'adduction en eau potable ou d'eaux usées et les surfaces humides. L'environnement hospitalier est aussi particulièrement propice à son développement, ce qui en fait une cause majeure d'infections pulmonaires et de bactériémies nosocomiales (van Duin *et al.* 2020 ; Holmes *et al.* 2021).

Chez les animaux, *P. aeruginosa* peut provoquer des infections opportunistes, comme des otites chez les chiens (Pye 2018) ou des mammites chez les bovins (Haenni *et al.* 2015). Chez les humains, *P. aeruginosa* colonise parfois l'aisselle ou les zones anogénitales et il peut également être présent dans la flore intestinale et les voies aériennes supérieures, sans forcément engendrer de maladie.

Chez les humains, le portage de *P. aeruginosa* est secondaire à une acquisition communautaire ou hospitalière. Les épisodes de transmission croisée de *P. aeruginosa* sont principalement documentés en milieu hospitalier par contact direct et transmission manuportée ou indirect à partir de l'environnement contaminé (Pham *et al.* 2019 ; Pham *et al.* 2022). La transmission par contact direct avec des animaux de production et de compagnie est, d'une façon générale, très peu documentée. La présence de clones à haut risque de *P. aeruginosa* chez les animaux de compagnie, probablement d'origine environnementale, a été décrite. Le risque qu'ils représentent pour la santé publique est évoqué dans plusieurs études, mais aucune ne rapporte de cas avéré de transmission aux humains (Hayashi *et al.* 2021). La transmission peut également avoir lieu par contact indirect par voie aérienne, à travers des microgouttelettes en suspension, ou bien par des équipements médicaux (pénétration de *P. aeruginosa* par des blessures ou des plaies). La transmission par voie alimentaire semble rare. En effet, bien que *P. aeruginosa* puisse parfois contaminer certains aliments comme le lait cru, le fromage ou des légumes, il ne provoque généralement pas de toxi-infections alimentaires (Santé Publique France 2020).

5.3.2 Caractéristiques des couples hautement prioritaires

5.3.2.1 Enterobacterales/carbapénèmes

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Danger et prévalences	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement des gènes codant des enzymes hydrolysant les carbapénèmes (carbapénémases) ; • Description de plusieurs types de carbapénémases dans le monde (NDM, KPC, OXA-48-like, VIM-1 ...); • Localisation des gènes codant les carbapénémases principalement plasmidique, conférant une capacité de transmission horizontale importante ; • Grande efficacité de transfert de certains plasmides (notamment IncL porteur de <i>bla</i>_{OXA-48}). 	
	Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants</u> <i>Animaux de production</i> :</p> <p>Interdiction des carbapénèmes en médecine vétérinaire en France → antibiotiques non testés lors de la réalisation des antibiogrammes par les laboratoires adhérents au Résapath → absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille et le bovin, à partir des données issues du réseau Résapath (Résapath 2022) ;</p> <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification dès 2018 de souches d'Enterobacterales productrices d'OXA-48 chez le chien et le chat à partir d'investigations moléculaires ciblées de souches multirésistantes issues du Résapath (Garcia-Fierro <i>et al.</i> 2022) ; • Description régulière de souches d'Enterobacterales productrices d'OXA-48 chez les animaux de compagnie à partir d'enquêtes menées en clinique vétérinaire canine en France, et en Suisse (Melo <i>et al.</i> 2017) → pas de tendance d'évolution objectivable. <p><u>Chaîne alimentaire</u> <i>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales (<i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i> spp.) résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille ou le bovin à l'abattoir, ou dans les viandes fraîches à la distribution en France (DGAL 2022a). • Identification ponctuelle de souches d'Enterobacterales productrices de VIM-1 en élevages porcins et avicoles en Allemagne (Fischer <i>et al.</i> 2017), dans des viandes de porc en Belgique en 2015, (Garcia-Graells <i>et al.</i> 2020) en filière avicole en Autriche en 2020 (EFSA 2022) ; • Détection en 2021 en filières bovines et porcines, de souches <i>E. coli</i> productrices de carbapénémases de type <i>bla</i>_{OXA-48}, <i>bla</i>_{OXA-181}, <i>bla</i>_{NDM-5} en Italie, Hongrie, Espagne et en République Tchèque, dans le cadre de la mise en œuvre de la décision d'exécution (UE) 2020/1729 → émergence en cours d'investigation (EFSA/ECDC 2023). 	<p>En France <u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du nombre de souches d'Enterobacterales productrices de carbapénémases (EPC) reçues au CNR à surveillance constante: moins de 500 souches en 2012 à plus de 3000 souches en 2019 (Jousset <i>et al.</i> 2022) ; • Augmentation du nombre de signalements avec au moins une souche d'EPC depuis 2012, réalisés par un établissement de santé (48 signalements reçus à Santé publique France en 2012, 1808 en 2019) ; • Diminution contextuelle du nombre de souches reçues au CNR (-24,3 %) et du nombre de signalements (-25 %) effectués en 2020, en lien avec une diminution du nombre de dépistages réalisés pendant l'épidémie de Covid-19, notamment lors des épisodes de forte tension hospitalière et une probable sous-déclaration des épisodes (Colomb-Cotinat 2022 ; Jousset <i>et al.</i> 2022) ; • Faible incidence des infections à EPC en France pour l'année 2021 (0,015 souches d'EPC/1000 journées d'hospitalisation-JH) (SPARES 2022a). <p><u>En ville</u></p> <p>Faible incidence en 2020 avec identification de 52 souches <i>E. coli</i> productrices de carbapénémase et 53 souches de <i>K. pneumoniae</i> productrices de carbapénémase (PRIMO 2022b).</p> <p><u>En EHPAD</u></p> <p>Faible incidence en 2020 avec identification de 3 souches de <i>K. pneumoniae</i> productrices de carbapénémase (9 cas pour 100 000 antibiogrammes) et 3 souches <i>E. coli</i> productrices de carbapénémase (PRIMO 2022b).</p> <p>En Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très grande hétérogénéité entre les pays, avec des pays où la prévalence est forte (supérieure à 30 % en Grèce ou en Roumanie) et de nombreux pays où la prévalence est inférieure à 1 %²⁷ ; • En moyenne, proportion modérée (11,7 %) de souches résistantes aux carbapénèmes parmi les souches de <i>K. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture en 2021, avec une tendance significative à la hausse depuis 2016 (7,4 %) (EFSA/ECDC 2022).

²⁷ La surveillance à l'échelle européenne est harmonisée selon un protocole standardisé (EARS-Net) pour permettre de comparer les niveaux de résistance entre les pays européens.

	Catégorisation des carbapénèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie A « éviter » de la classification de l'EMA ; • Antibiotique d'importance critique non autorisé en médecine vétérinaire (décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 complété par l'arrêté du 18 mars 2016 et le règlement d'exécution (UE) 2022/1255). 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaire » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « molécules réservées pour préserver leur efficacité » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).
	Voies d'administration et indications de traitement	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<ul style="list-style-type: none"> • Administration par voie parentérale exclusivement. Les molécules disponibles sont l'imipénème (combiné à la cilastatine), le méropénème et l'ertapénème ; • Traitement des infections graves et invasives mettant en jeu le pronostic vital : principalement dans le cadre d'infections nosocomiales documentées ou en probabilité chez les patients présentant des facteurs de risque de portage de bactéries multi-résistantes : traitement d'infections nosocomiales dues à des souches d'Enterobacterales productrices d'AmpC et de BLSE, des souches <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Acinetobacter</i> sp. multirésistantes.
	Evolution de l'exposition aux carbapénèmes	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendance à la diminution de la consommation entre 2017 (9,3 doses définies journalières (DDJ)/1000 JH) et 2019 (9,0 DDJ/1000 JH) (SPARES 2022a) ; • Remontée à 10,3 DDJ/1000 JH en 2020 en lien avec la perturbation des activités hospitalières pendant la pandémie Covid-19 (SPARES 2022b). <p><u>En ville</u></p> <p>Utilisation très rare des carbapénèmes en ville.</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour en France mais évolution à surveiller, au regard de la dissémination de souches d'Enterobacterales VIM-1 chez des porcs en Allemagne (Fischer <i>et al.</i> 2017).</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition non documentée à ce jour en France chez les animaux de production mais estimée négligeable, au vu de l'absence d'isolement de souches résistantes ; • Exposition non documentée à ce jour en France chez les animaux de compagnie et estimée probable, au vu de la description régulière de souches résistantes à partir d'enquêtes menées en clinique vétérinaire. 	
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital (Martin <i>et al.</i> 2018) ; • Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie (par les carbapénèmes notamment), existence de maladies sous-jacentes, sexe masculin, patients âgés et comorbides (Nicolas-Chanoine <i>et al.</i> 2019). 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	Options de traitements de dernier recours : colistine, tigécycline et des combinaisons avec des inhibiteurs de β -lactamases : ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam et céfidérocol (Tompkins <i>et al.</i> 2021).	

1

1- Informations sur le danger

- gènes portés par des plasmides potentiellement conjugatifs, connus pour leur grande efficacité de transfert ;
- antibiotiques d'importance critique en médecine humaine mais non autorisés en médecine vétérinaire.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille et le bovin, à partir des données issues du réseau Résapath ;
- isolement sporadique chez les animaux de compagnie (chien et chat) à partir d'enquêtes en clinique vétérinaire.

Dans la chaîne alimentaire :

- absence d'isolement à ce jour de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez le porc, la volaille ou le veau à l'abattoir, ou dans les viandes fraîches à la distribution en France.
- depuis 2021, émergence signalée dans quatre pays de l'UE de souches d'Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes chez les porcs ou les jeunes bovins à l'abattoir ou dans les viandes fraîches à la distribution.

Chez les humains :

- prévalence très faible des infections à EPC dues à des mesures de contrôle très strictes de la diffusion en France ;
- nette tendance à l'augmentation des épisodes impliquant des patients porteurs à l'hôpital depuis 2012.

- Exposition par voie alimentaire non documentée mais évolution à surveiller, au regard de la détection d'Enterobacterales VIM-1 chez des porcs et des volailles en Allemagne, OXA-181 chez les porcs et des bovins en Italie ;
- Exposition non documentée à ce jour par contact direct avec les animaux de production et de compagnie.

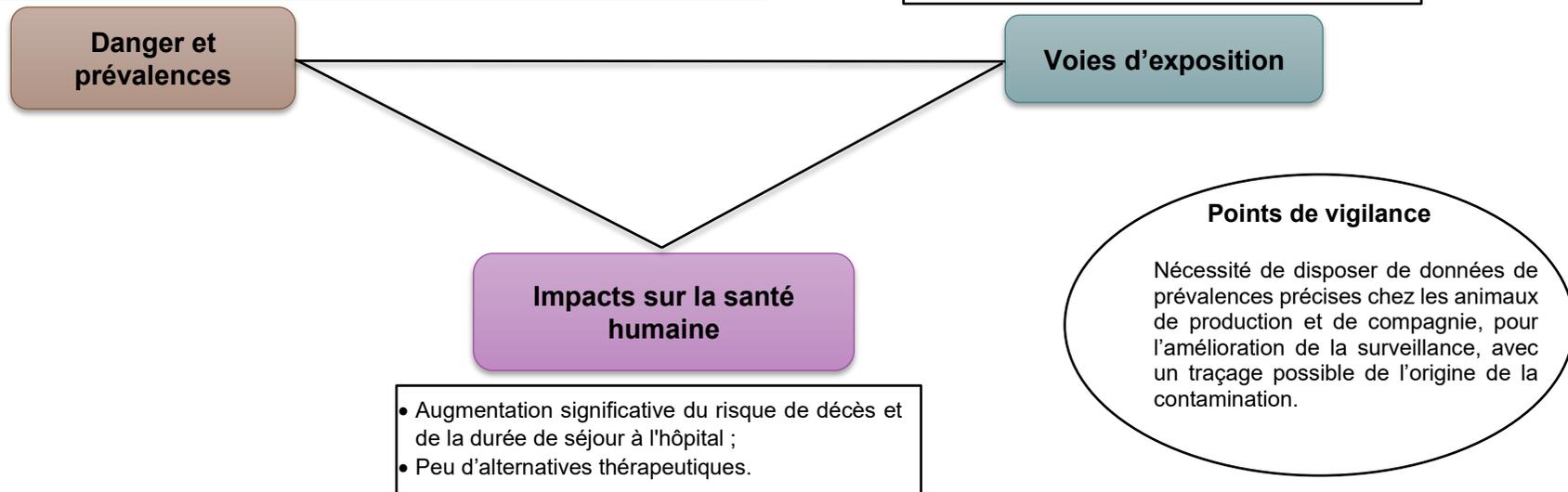


Figure 5 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/carbapénèmes

5.3.2.2 Enterobacterales/C3-4G

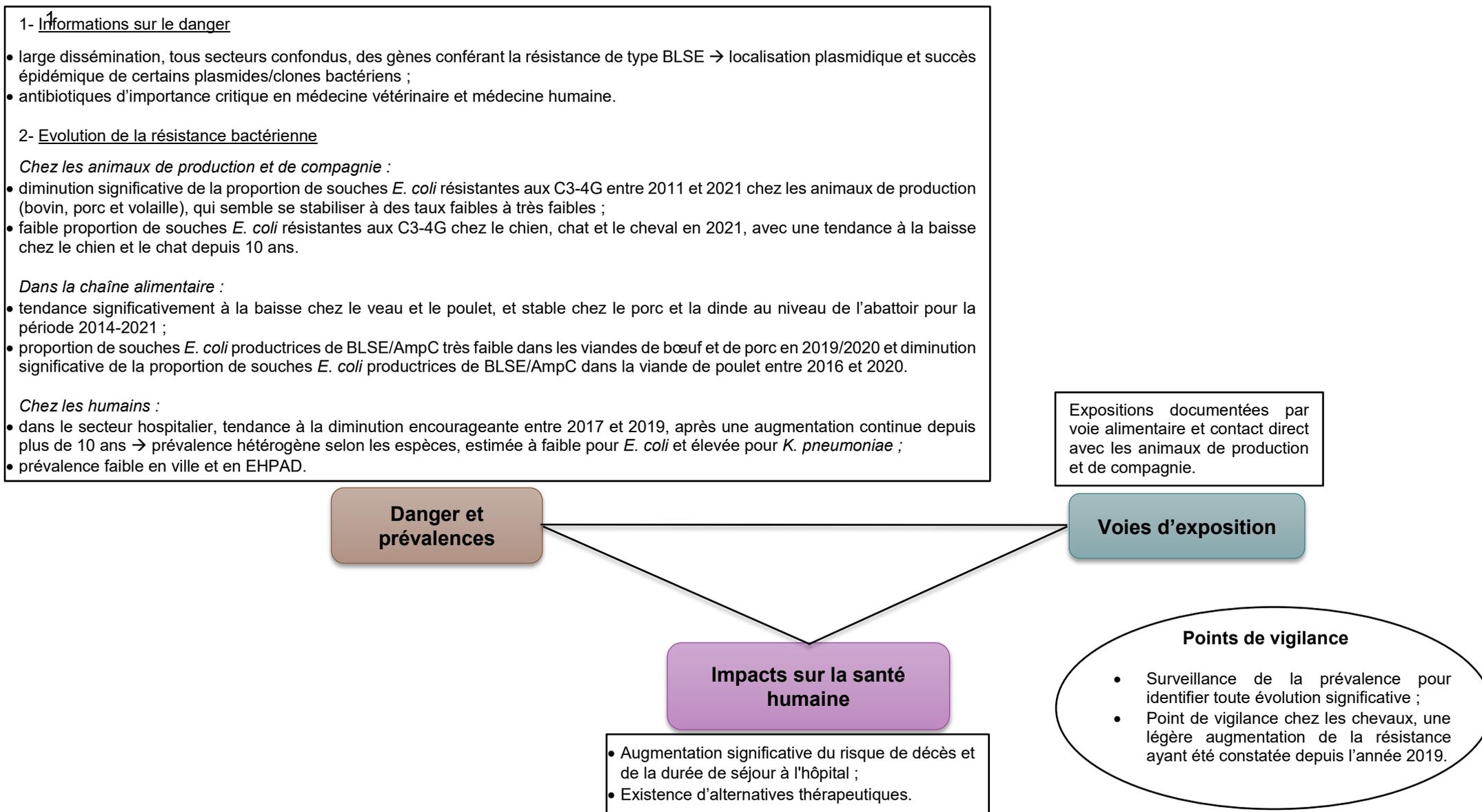
Séquences du profil de risque	Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Production de BLSE et/ou de céphalosporinases de type AmpC ; • Enterobacterales productrices de BLSE ou d'AmpC fréquemment multi-résistantes (co-résistance à d'autres antibiotiques) ; • Localisation fréquente des gènes BLSE/AmpC sur des plasmides conjugatifs → transmission horizontale intra- ou inter-espèce bactérienne ; • Large dissémination dans tous les secteurs (humains, animaux, environnement). 	
<p data-bbox="38 887 177 943">Danger et prévalences</p> <p data-bbox="197 1205 496 1261">Evolution de la résistance bactérienne</p>	<p data-bbox="512 454 699 483"><u>Animaux vivants</u></p> <p data-bbox="512 483 783 512"><i>Animaux de production :</i></p> <p data-bbox="512 512 1023 674">Diminution significative en 2021 de la proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux C3-4G, qui semble se stabiliser à des taux très faibles chez le porc et la volaille (< 1 %) et faibles chez le bovin (entre 2 % et 3 %) (Résapath 2022).</p> <p data-bbox="512 703 1015 754"><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux C3-4G faible chez le chat (4 %) et le chien (5 %) en 2021, avec une tendance à la baisse depuis 10 ans ; • Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux C3-4G faible chez le cheval (8 %) en 2021, avec une tendance à la stabilité depuis 10 ans. <p data-bbox="512 1010 724 1039"><u>Chaîne alimentaire</u></p> <p data-bbox="512 1039 831 1068"><i>Environnements d'élevages :</i></p> <p data-bbox="512 1068 1023 1173">Absence d'isolement de souches de <i>Salmonella</i> résistantes aux C3-4G dans les élevages de volailles (poulet, dinde, poule pondeuse) en 2020 (DGAL 2021).</p> <p data-bbox="512 1202 783 1232"><i>Abattoirs</i> (Anses 2021) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de souches de <i>E. coli</i> résistantes aux C3-4G isolées de caeca à l'abattoir (flore dominante) rare chez le veau et très faible chez le poulet (0,5 %) en 2020/2021, avec une tendance à la baisse depuis 2014 pour ces deux espèces ; • Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux C3-4G isolées de caeca à l'abattoir (flore dominante) très faible chez la dinde (0,6 %) et faible chez le porc (1,1 %) en 2020/2021, avec une tendance à la stabilité depuis 2014 pour ces deux espèces ; • Sur l'ensemble des prélèvements de caeca analysés sur milieu sélectif avec céphalosporine (flore sous-dominante) en 2020/2021 → isolement de souches <i>E. coli</i> BLSE/AmpC dans 11 % des prélèvements de caeca de porcs, 15 % des caeca de veaux, 9,6 % des caeca de poulets et 5,8 % des caeca de dindes → majorité des souches isolées avec un profil enzymatique de type BLSE ; • Absence d'isolement de souches de <i>Salmonella</i> résistantes aux C3-4G à partir de carcasses d'animaux de production en 2020/2021. 	<p data-bbox="1023 454 1150 483">En France</p> <p data-bbox="1023 483 1142 512"><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Après une nette tendance à l'augmentation observée entre 2008 et 2016 (SPARES 2021a), tendance à la diminution de l'incidence des Enterobacterales productrices de BLSE dans les prélèvements cliniques entre 2017 et 2019 (SPARES 2021a) (67 cas/100 000 JH en 2017 à 53 cas/100 000 JH en 2019), principalement liée à celle des souches <i>E. coli</i> productrices de BLSE ; pas de tendance aussi marquée de diminution de l'incidence de <i>K. pneumoniae</i> et <i>E. cloacae</i>, bactéries en grande majorité d'origine nosocomiale ; • Tendance à l'augmentation entre 2019 et 2020 de l'incidence des Enterobacterales productrices de BLSE (0,55 et 0,59 prélèvements positifs respectivement en 2019 et 2020, pour 1000 JH sur une cohorte stable de 753 établissements) en lien avec la perturbation des activités hospitalières pendant la pandémie Covid-19²⁹ (SPARES 2022a) ; • Nouvelle diminution de l'incidence en 2021 pour retrouver le niveau de 2019 (SPARES 2022b). <p data-bbox="1023 1229 1110 1258"><u>En ville</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendance à la diminution des proportions de souches <i>E. coli</i> productrices de BLSE issues de prélèvements urinaires de patients vivant à leur domicile, entre 2016 et 2018 (3,4 % à 2,8 %) suivie d'une tendance à l'augmentation en 2019 ; • Tendance à la stabilisation entre 2019 (3 %) et 2021 (2,8 %) (PRIMO 2022b). <p data-bbox="1023 1518 1150 1547"><u>En EHPAD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendance à la diminution de la proportion de souches <i>E. coli</i> productrices de BLSE issues de prélèvements urinaires de patients vivant en EHPAD de 9,7 % en 2015 à 8,7 % en 2019 à 8,4 % en 2021 (PRIMO 2022b). <p data-bbox="1023 1711 1150 1740">En Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendance à la diminution entre 2019 et 2021 (ECDC 2022b) de la proportion moyenne de souches résistantes aux C3G parmi les souches <i>E. coli</i> isolées d'hémoculture, après une tendance à l'augmentation ces 10 dernières années (13,8 % en 2021, 14,9 % en 2020 et 15,1 % en 2019) ; • Augmentation sur les dix dernières années des bactériémies à <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> principalement due à l'expansion de souches

²⁹ L'activité hospitalière a été fortement modifiée pendant l'année 2020. La diminution d'activité des établissements de santé est estimée à 8 % du fait de la crise sanitaire, avec une diminution de nombre d'hospitalisations, des actes chirurgicaux, etc. Par ailleurs, les patients ayant été hospitalisés cette année-là sont des patients nécessitant plus de soins et plus de suivi.

	<p><i>Viandes fraîches à la distribution :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolement de souches <i>E. coli</i> BLSE/AmpC dans 1,2 % des viandes de porc (n = 4), 0,6 % des viandes de bœuf (n = 2) et 11 % des viandes de poulet (n = 35)²⁸, sur l'ensemble des prélèvements de viandes analysés en 2019/2020 ; • Diminution significative de la proportion de souches <i>E. coli</i> BLSE/AmpC dans la viande de poulet entre 2016 (63 %) et 2020 (11 %) (DGAL 2021) → diminution significative également observées dans l'ensemble de l'UE et le Royaume-Uni (EFSA/ECDC 2023). 	<p>résistantes aux C3G qui se rajoutent aux souches sensibles à ces antibiotiques (Aliabadi <i>et al.</i> 2021 ; Lipworth <i>et al.</i> 2021).</p>
Catégorisation des C3-4G	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; • Catégorie B « Restreindre » de la classification de l'EMA ; • Antibiotique d'importance critique soumis à des restrictions d'usage conformément au décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 complété par l'arrêté du 18 mars 2016. 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique les plus prioritaires en médecine humaine » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « molécules à indications restreintes » pour les antibiotiques les plus utilisés en médecine humaine (Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime) selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).
Voies d'administration et indications de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation par voie intramammaire uniquement pour les bovins et par voie parentérale pour les porcs, bovins, chevaux, chiens et chats (non autorisées chez les volailles) ; • Indication principale pour le traitement des infections respiratoires à l'exception des produits administrés par voie intramammaire pour le traitement des mammites cliniques et subcliniques chez les bovins ; • Interdiction des antibiotiques suivants : Ceftriaxone, Céfixime, Cefpodoxime, Céfotiam, Céfotaxime, Ceftazidime, Céfépime, Cefpirome, Ceftriboprole, Ceftaroline (Arrêté du 18 mars 2016) ; <p>→ Détail disponible dans l'Annexe 8 du rapport (antibiotiques, nombre de spécialités, voie d'administration, indications de traitements chez l'espèce animale cible).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administration par voie orale ou parentérale, selon le type d'infection ; • Traitement des infections graves et invasives mettant en jeu le pronostic vital (méningites bactériennes, septicémies et infections intra-abdominales).
Evolution de l'exposition aux C3-4G	<ul style="list-style-type: none"> • Importante diminution de l'exposition aux C3-4G de 94,3 % toutes espèces animales confondues pour la période 2011 à 2021 pour les voies orales et parentérales ; • Diminution de l'exposition aux C3-4G de 94,9 % chez les bovins, 97,2 % chez les porcs et 70,1 % chez les chien/chat pour la période 2011 à 2021 (Anses 2022b) ; • Diminution du nombre de traitements intramammaires par vache laitière à base de C3-4G de 99,1 % entre 2013 et 2021 (Anses 2022b). 	<p>En France <u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consommation stable entre 2017 et 2019 (autour de 60 DDJ/1000 JH) mais est remontée à plus de 65 DDJ/1000 JH en 2020, en lien avec la perturbation des activités hospitalières pendant la pandémie Covid-19) ; • Consommation de 64,1 DDJ/1000 JH en 2021 (SPARES 2022b). <p><u>En ville</u> Tendance à la baisse depuis 10 ans (1,8 DDJ/1000 hab/jour en 2010 à 0,7 DDJ/1000 hab/jour en 2021) (Données SNDS analysées par SpF, consultables sur Géodes).</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains
Exposition humaine	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition documentée estimée comme la deuxième voie d'exposition la plus importante après l'exposition interhumaine par contact direct (Mughini-Gras <i>et al.</i> 2019) ; • Viande de poulet → source d'exposition aux <i>E. coli</i> producteurs de BLSE/AmpC d'origine animale (Kaesbohrer <i>et al.</i> 2019) ; • Risque de portage de souches de <i>E. coli</i> ou de <i>K. pneumoniae</i> productrices de BLSE chez les végétariens, pas plus faible que celui des non-végétariens (Meijs <i>et al.</i> 2020) → rôle mineur 	

²⁸ La majorité des souches isolées du porc et du poulet sont de type BLSE, alors que les souches isolées du bœuf sont de type AmpC.

		<p>de la viande de volaille dans la transmission de <i>E. coli</i> producteurs de BLSE aux humains (Mughini-Gras <i>et al.</i> 2019).</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition documentée chez les animaux de compagnie → réservoir non négligeable de souches d'Enterobacterales productrices de BLSE (Damborg <i>et al.</i> 2016 ; Pomba <i>et al.</i> 2017) ; • Risque accru de portage de <i>E. coli</i> BLSE/AmpC par des personnes travaillant dans des élevages de poulets de chair (Huijbers <i>et al.</i> 2016) ; • Association significativement positive entre la densité de porcs et de volailles sur certains territoires du Grand Ouest français et l'isolement de souches d'Enterobacterales productrices de BLSE dans des échantillons d'urines en ville (Larramendy <i>et al.</i> 2021 ; Paumier <i>et al.</i> 2022) ; • Fréquence plus élevée de <i>E. coli</i> producteurs de BLSE dans les élevages porcins à forte consommation de C3-4G, et mise en évidence d'un transfert de <i>E. coli</i> producteurs de BLSE ou de plasmides entre les porcs et les éleveurs (Hammerum <i>et al.</i> 2014).
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital (Stewardson <i>et al.</i> 2019 ; Cassini <i>et al.</i> 2019) ; • Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés et comorbides.
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	Options de traitements de « dernier recours » : carbapénèmes, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, monobactames, colistine et céfidérocol.



5.3.2.3 *Staphylococcus aureus*/mécilline (SARM)

Séquences du profil de risque	Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation des gènes <i>mecA</i> ou <i>mecC</i> sur un élément génétique mobile (SCCmec) → synthèse d'une protéine de la paroi (PLP2A) peu sensible aux β-lactamines, résistance croisée à l'ensemble des β-lactamines à l'exception des céphalosporines de 5^{ème} génération ; • Souches porteuses du gène <i>mecA</i> très fréquemment co-résistantes à d'autres molécules que les β-lactamines (tétracyclines, aminosides, cotrimoxazole, ou fluoroquinolones) ; • Peu de co-résistance des souches porteuses du gène <i>mecC</i> ; • Transmission du SCCmec d'un fond génétique à un autre probablement très rare → dissémination des SARM par bouffées épidémiques de clones ayant un succès épidémiologique supérieur aux autres. 	
Danger et prévalences	<p>Evolution de la résistance bactérienne</p> <p><u>Animaux vivants</u></p> <p><i>Animaux de production :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification rare de SARM chez le bovin et la volaille (Résapath 2022) ; • Augmentation de la proportion de SARM au sein des élevages de porcs détenant des truies en France entre 2008 et 2021 passant de 3 % à plus de 40 % (Jouy <i>et al.</i> 2022) ; • Forte augmentation du niveau de portage chez le porc en Suisse (2 % à 44 % entre 2009 et 2017) (Kittl <i>et al.</i> 2020). <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolation de la proportion de SARM à partir de la résistance à la céfoxitine (imparfaite en l'absence de confirmation moléculaire) → surestimation probable de leur proportion réelle ; • Proportion de souches résistantes à la céfoxitine modérée en 2018 (11 %) et élevée en 2021 (24 %) chez le chien, avec une tendance à l'augmentation sur cette période ; • Proportion de souches résistantes à la céfoxitine faible à modérée chez le chat (entre 7 % et 20 % selon la pathologie) entre 2018 et 2021, avec une tendance à la stabilité sur cette période ; • Proportion de souches résistantes à la céfoxitine modérée chez le cheval en 2021 (13 %). Après une augmentation importante de la résistance entre 2018 (17 %) et 2019 (28 %), tendance à la diminution entre 2019 et 2021. <p><u>Chaîne alimentaire</u></p> <p><i>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution :</i></p> <p>Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les environnements d'élevages à l'abattoir et dans les viandes fraîches à la distribution → <i>baseline survey</i> coordonnée par l'EFSA chez les porcs à l'abattoir en cours de discussion pour 2025.</p> <p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution significative de l'incidence des prélèvements à visée diagnostique à SARM au cours des 20 dernières années (68 cas pour 100 000 JH en 2003, à 17 cas pour 100 000 JH en 2019) mais stoppée en 2020 dans un contexte de bouleversement de l'activité hospitalière marqué par la pandémie Covid-19 (SPARES 2022b ; Chabaud <i>et al.</i> 2020). En 2021, retour à un niveau proche de 2019 ; • Proportion de SARM de 12,3 % en France → légèrement sous la moyenne européenne en 2021. <p><u>En ville</u></p> <p>Tendance à la diminution de la proportion de SARM de 9,5 % en 2012 à 9,0 % en 2020 (PRIMO 2022a)</p> <p><u>En EHPAD</u></p> <p>Diminution significative de la proportion de SARM de 44,5 % en 2014 à 37,2 % en 2020 (PRIMO 2022a).</p> <p>En Europe</p> <p>Tendance à la diminution observée au niveau européen (proportion moyenne passant de 19,3 % en 2016 à 15,8 % en 2021) (ECDC 2022b).</p>	

	Catégorisation de la méticilline	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'autorisation de médicaments vétérinaires contenant de la méticilline dans l'UE mais autorisation d'autres Pénicillines M (oxacilline et cloxacilline) ; • Classification des Pénicillines M dans la catégorie D «prudence» de l'EMA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'utilisation de la méticilline chez l'humain mais utilisation d'autres pénicillines M équivalentes qui sont commercialisées (oxacilline, cloxacilline et la dicloxacilline) ; • Classification des Pénicillines M dans la catégorie « antibiotiques hautement importants » selon l'OMS (OMS 2019) ; • Classification des Pénicillines M dans la catégorie « Molécules à utilisation préférentielle » selon la SPILF (SPILF 2022).
	Voies d'administration et indications de traitement des Pénicillines M	Oxacilline et cloxacilline uniquement destinées au traitement des mammites par voie locale (administration intramammaire).	<ul style="list-style-type: none"> • Administration par voie parentérale en cas d'infection grave ou par voie orale en cas d'infection localisée ; • Traitement des infections graves et invasives liées à <i>S. aureus</i> et autres bactéries à Gram positif, mettant en jeu le pronostic vital (endocardites, bactériémies, infections ostéo-articulaires).
	Evolution de l'exposition à la Pénicilline M	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de 31,6 % de l'exposition aux pénicillines M pour les traitements intramammaires par vache laitière en 2021 par rapport à 2011 ; • Diminution de 25 % de l'exposition aux pénicillines M pour les traitements administrés au tarissement et de 46 % pour les traitements en période de lactation en 2021 par rapport à 2011 (Anses 2022b). 	<p>En France</p> <p>Tendance à l'augmentation de la consommation de pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) en 2020 (8,84 DDJ/1000 JH) par rapport à 2019 (8,66 DDJ/1000 JH) (SPARES 2022a).</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u> Exposition documentée → description de certaines souches de SARM dans le lait cru et certaines viandes (volaille, porc, etc.) en Europe et au niveau mondial (Ribeiro et al. 2018 ; Aung et al. 2017).</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition documentée → voie d'exposition la plus importante par rapport à la voie alimentaire (Crespo-Piazuelo et al. 2021) ; • Exposition professionnelle à des animaux de production (principalement les porcs) → facteur de risque d'acquisition et de portage de SARM (Chen et al. 2020 ; Sieber et al. 2018) ; • Colonisation et infection chez des animaux de compagnie (notamment les chats, les chiens et les chevaux) (Kaspar et al. 2018) ; 	
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative du risque de décès (Bai et al. 2022) et de la durée de séjour à l'hôpital (Stewardson et al. 2019) ; • Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, comorbidités et patients âgés. 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Développement dans les dernières décennies d'alternatives pour le traitement des infections à SARM : oxazolidones (linézolide), daptomycine et dalbavancine ; • Disponibilité des glycopeptides : vancomycine et teicoplanine. 	

1- Informations sur le danger

- gène *mecA* (ou *mecC* dans une moindre mesure) localisé sur un élément génétique mobile ;
- dissémination par bouffées de clones ayant un succès épidémiologique supérieur aux autres ;
- absence d'autorisation de médicaments vétérinaires contenant de la méticilline dans l'UE mais autorisation des Pénicillines M ;
- absence d'utilisation de la méticilline chez les humains mais administration de Pénicillines M ;
- classification des Pénicillines M comme antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire et hautement importants en médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- identifications rares de souches de SARM chez le bovin et la volaille ;
- augmentation de la proportion de SARM au sein des élevages de porcs détenant des truies en France entre 2008 et 2021 passant de 3 % à plus de 40 % ;
- tendance à l'augmentation de la proportion de souches résistantes à la céfoxitine chez le chien entre 2018 et 2021 ;
- légère tendance à la diminution de la proportion de souches résistantes à la céfoxitine entre 2019 et 2021 chez le cheval.

Dans la chaîne alimentaire :

- absence de suivi dans le programme européen de surveillance à ce jour ;
- plan de surveillance ponctuel européen chez les porcs à l'abattoir en cours de discussion pour 2025.

Chez les humains :

Prévalence modérée des SARM, en nette diminution les 20 dernières années, exception faite de l'année 2020 impactée par les modifications de prises en charge hospitalières lors de la pandémie Covid-19.

Exposition par contact direct avec les animaux de production et de compagnie documentée, estimée comme la voie la plus importante par rapport à la voie alimentaire.

Danger et prévalences

Voies d'exposition

Impacts sur la santé humaine

- Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital ;
- Peu d'options d'alternatives thérapeutiques.

Points de vigilance

- Vigilance au niveau des élevages porcins ;
- Vigilance chez les chiens, une augmentation ayant été constatée pour l'année 2020 ;
- Vigilance pour les animaux et les denrées alimentaires importées (porc en particulier), des SARM ayant été rapportés de façon récurrente en Europe et au niveau mondial.

Figure 7 : Synthèse du profil de risque pour le SARM

5.3.2.4 Enterobacterales/fluoroquinolones

Séquences du profil de risque	Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition de mutations dans des gènes chromosomiques (résistance de haut niveau à transmission verticale) et acquisition de gènes de résistance plasmidiques (résistance de bas niveau à transmission horizontale) ; Accumulation de mutations chromosomiques dans les gènes de topoisomérases (ADN gyrase, topoisomérase IV) ; Implication de gènes de résistance plasmidiques à partir différents mécanismes cellulaires (protection de cible, efflux) ; Souches résistantes aux fluoroquinolones pour la plupart également multi-résistantes → résistances additionnelles chromosomiques ou localisées sur des plasmides qui peuvent toucher n'importe quelle famille d'antibiotiques. 	
Danger et prévalences	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones de 19,2 % en 2019 et 18,4 % en 2020, avec une tendance à la diminution depuis 2019 (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tendance à la diminution de la proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones isolées de prélèvements urinaires entre 2013 (12,5 %) et 2018 (11 %), Tendance à l'augmentation depuis 2019 pour atteindre 12,7 % en 2021 (PRIMO 2022a). <p><u>En EHPAD</u> Diminution significative de la proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones isolées de prélèvements urinaires entre 2015 (26 %) à 2021 (19,5 %) (PRIMO 2022a).</p> <p>En Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion moyenne de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones de 23,8 % en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2016 (26,2 %) (ECDC 2022b) ; Proportion de souches de <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones isolées d'hémocultures en 2020 supérieure à 10 % dans la grande majorité des pays, voire supérieure à 25 % dans certains pays du sud ou de l'est de l'Europe³⁰ (Espagne, Italie, Pologne, Grèce, etc.). 	
Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants</u></p> <p><i>Animaux de production</i> (Résapath 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones isolées de mammites très faible chez le bovin (<1 %), faible chez le veau pour les souches isolées de pathologies digestives (8 %), avec une tendance vers la sensibilité pour la période 2011-2021. La proportion d'autres souches d'Enterobacterales résistantes aux fluoroquinolones (<i>S. marcescens</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Salmonella</i>) est rare à faible (entre 0 % et 1 %) ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones faible chez la volaille (entre 2 % et 5 %), avec une tendance vers une diminution, lente mais constante pour la période 2011-2021 ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones faible chez le porc (environ 1,5 %) avec une tendance vers une diminution pour la période 2011-2021. <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones faible chez le chien, avec une tendance à la stabilité depuis 2018 (entre 5 % et 10 %). La proportion de souches <i>P. mirabilis</i> résistantes aux fluoroquinolones reste modérée (16%) avec une tendance à l'augmentation ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes aux fluoroquinolones faible chez le cheval atteint de pathologies de la peau et de pathologies respiratoires (3 %), avec une tendance à la sensibilité depuis 2017. La proportion de souches <i>K. pneumoniae</i> (6 %) et <i>E. cloacae</i> (11 %) résistantes aux fluoroquinolones est faible à modérée et reste assez stable depuis 2017. <p><u>Chaîne alimentaire</u></p> <p><i>Environnements d'élevages :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches de <i>Salmonella</i> résistantes aux fluoroquinolones très faible chez la poule pondeuse (0,6 %), faible chez le poulet (4,2 %) et la dinde (5,3 %) en 2020 ; Proportion de souches <i>Salmonella</i> résistantes aux fluoroquinolones rare pour la période 2014-2020 (Anses 2021). <p><i>Abattoirs :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches de <i>E. coli</i> caecaux résistantes aux fluoroquinolones faible chez le 	

³⁰ <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>, consulté en juin 2023

	<p>veau (5,5 %), modérée chez la dinde (15,2 %) et élevée chez le poulet (30,6 %), avec une tendance à la diminution pour la période 2020/2021 (Anses 2021 ; Perrin-Guyomard <i>et al.</i> 2020) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de souches de <i>E. coli</i> caecaux résistantes aux fluoroquinolones faible chez le porc (2,6 %), avec une tendance à la stabilité pour la période 2014-2020 (Anses 2021 ; Perrin-Guyomard <i>et al.</i> 2020) ; • Description d'une corrélation positive entre l'exposition aux fluoroquinolones et la proportion de souches de <i>E. coli</i> caecaux résistantes à cet antibiotique isolées chez la dinde (Perrin-Guyomard <i>et al.</i> 2020) ; • Proportion de souches de <i>Salmonella</i> résistantes aux fluoroquinolones très faible chez le porc (0,5 %), faible chez le veau (2,3 %), très faible chez le poulet (0,9 %) et modérée chez la dinde (17,6 %) pour la période 2019-2020 (Anses 2021) → aucune des souches de sérovars classés catégorie 1 isolée en 2021 n'est résistante aux fluoroquinolones (Anses 2021) ; • Proportion de souches <i>Salmonella</i> résistantes aux fluoroquinolones rare à faible pour la période 2014-2020 (Anses 2021). <p><i>Viandes fraîches à la distribution :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Données de résistance aux fluoroquinolones chez les Enterobacterales issues de la surveillance spécifique des <i>E. coli/Salmonella</i> BLSE/AmpC/Carba : seule la double résistance aux C3G et aux fluoroquinolones est mesurée. • En 2021 pour l'ensemble de l'UE, 46 % des isolats <i>E. coli</i> BLSE/AmpC des viandes de porcs et 45 % des viandes de bovins présentaient aussi une corésistance aux fluoroquinolones (EFSA/ECDC 2023). 	
<p>Catégorisation des fluoroquinolones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; • Catégorie B « Restreindre » de la classification de l'EMA ; • Antibiotique d'importance critique soumis à des restrictions d'usage conformément au décret du 16 mars 2016 complété par l'arrêté du 18 mars 2016. 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique les plus prioritaires en médecine humaine » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « molécules à indications restreintes » pour les antibiotiques les plus utilisés en médecine humaine (ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine) selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).
<p>Voies d'administration et indications de traitement des fluoroquinolones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation des fluoroquinolones chez de nombreuses espèces animales, notamment chez les bovins (voies orale et parentérale), les porcs (voie parentérale), les volailles (voie orale) et les chats et chiens (voies orale, parentérale et locale) ; • Traitement des chevaux selon les déclarations des laboratoires pharmaceutiques ; • Indication actuelle principale pour le traitement des infections digestives chez les animaux de production ; • Interdiction des antibiotiques suivants (arrêté du 18 mars 2016) : Lévofloxacine, 	<ul style="list-style-type: none"> • Administration par voie orale ou parentérale en fonction des indications. L'excellente biodisponibilité des fluoroquinolones permet leur utilisation lors de transfert de la voie parentérale vers la voie orale ; • Nombreuses indications de l'utilisation des fluoroquinolones tant dans la prise en charge d'infections d'origine communautaire (pyélonéphrites, prostatites, etc.) que d'infections nosocomiales en traitement probabiliste³¹ ou documenté³² ; • Indications restreintes dans les recommandations de traitement, du fait de

³¹ Antibiothérapie correspondant à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection

³² Antibiothérapie visant à lutter contre une bactérie bien identifiée suite à la réalisation de prélèvements bactériologiques et d'un antibiogramme

		Loméfloxacin, Péfloxacin, Moxifloxacin, Enoxacin ; → Détail disponible dans l'Annexe 9 du rapport (antibiotiques, nombre de spécialités, voie d'administration, indications de traitement chez l'espèce animale cible).	l'augmentation de la résistance et de l'impact écologique important des fluoroquinolones : suppression de l'indication dans les infections urinaires basses (cystites) et restriction en cas de traitement antérieur (dans les six mois) par cette classe thérapeutique.
	Evolution de l'exposition aux fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'exposition de 88,1 % toutes espèces animales confondues sur la période 2011 à 2021 pour les formes orales et parentérales ; • Diminution de l'exposition de 90,2 % chez le bovin, 91,5 % chez le porc, 81,1 % chez la volaille et 58,8 % chez le chien/chat sur cette même période (Anses 2022b). 	<p><u>A l'hôpital</u> :</p> <p>Diminution significative de la consommation entre 2012 (44,4 DDJ pour 1000 JH) et 2021 (26,7 DDJ/1000 JH) (SPARES 2022b).</p> <p><u>En ville</u></p> <p>Consommation en baisse depuis 10 ans (1,9 DDJ/1000 hab/jour en 2012 à 0,9 DDJ/1000 hab/jour en 2021) (Données SNDS analysées par SpF, consultables sur Géodes)</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour en France mais estimée probable notamment chez les dindes et les poulets, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées à l'abattoir dans les caeca (<i>E. coli</i>) et sur les carcasses (<i>Salmonella</i>), dans des proportions modérées à élevées.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour en France mais estimée négligeable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées chez les espèces visées, dans des proportions faibles.</p>	
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital (Cassini <i>et al.</i> 2019) ; • Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie (notamment par les fluoroquinolones), existence de maladies sous-jacentes, patients âgés et atteints de comorbidités. 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	Nombreuses alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée aux fluoroquinolones : pénicillines, C3-4G, carbapénèmes, aminosides, cotrimoxazole, colistine, etc.	

1- Informations sur le danger

- résistances de haut niveau principalement dues à des mutations chromosomiques ;
- gènes plasmidiques conférant une résistance de bas niveau → sélection de souches hautement résistantes aux fluoroquinolones et participation à la co-sélection de résistances à d'autres antibiotiques ;
- antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire et médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- faible proportion de souches de *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones isolées de pathologies digestives chez le veau ;
- faible proportion de souches de *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones chez la volaille et le porc avec une tendance à la diminution ;
- faible proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones chez le chien et le cheval, avec une tendance à la stabilité.

Dans la chaîne alimentaire :

- proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones faible chez le veau, modérée chez la dinde et élevée chez le poulet, avec une tendance à la diminution pour la période 2020/2021 ;
- proportion de souches *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones faible chez le porc avec une tendance à la stabilité pour la période 2014-2020 ;
- proportions de souches *E. coli* résistants aux C3-4G, aussi résistants aux fluoroquinolones → seules données disponibles de résistance aux fluoroquinolones chez des souches d'Enterobacterales dans les viandes à la distribution.

Chez les humains :

Prévalence modérée avec une tendance à la diminution depuis 2019, après plus de 5 ans de stabilité.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux de production et de compagnie non documentées à ce jour mais estimées probables notamment pour les volailles où les proportions observées sont modérées à élevées.

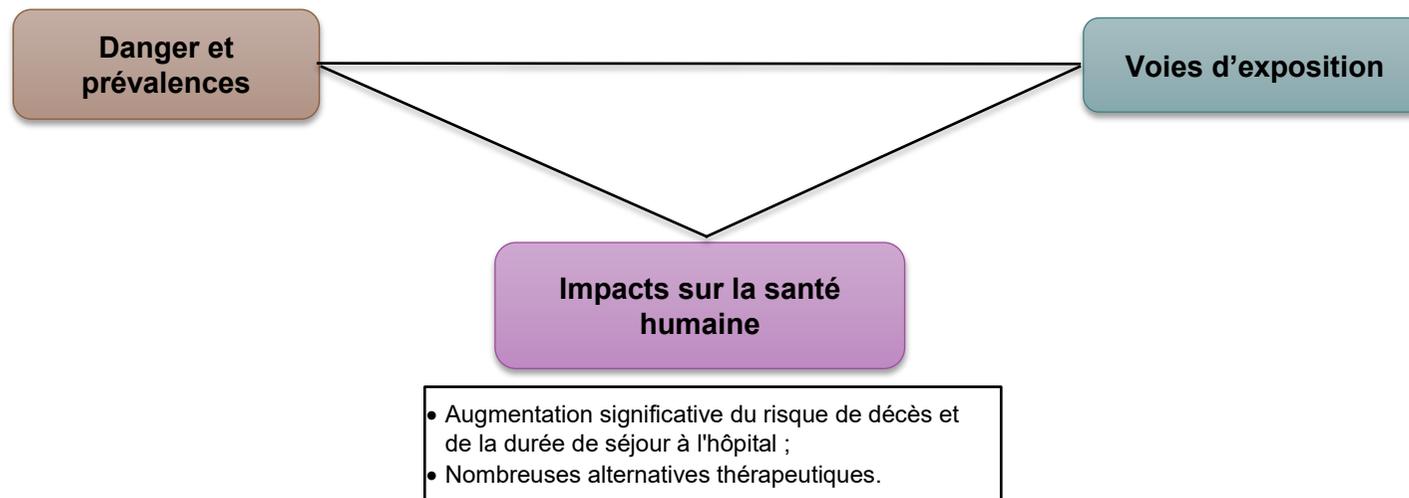


Figure 8 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/fluoroquinolones

5.3.2.5 Enterobacterales/polymyxines

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance plasmidique chez les Enterobacterales conférée par les gènes de types <i>mcr</i> ; • Existence de 10 gènes décrits à ce jour (<i>mcr-1</i> à <i>mcr-10</i> et leurs variants) → gène <i>mcr-1</i> incontestablement le plus répandu ; • Localisation des gènes <i>mcr</i> majoritairement plasmidique → plasmides les plus fréquents : IncX4, IncI2 et IncHI2 (Matamoros <i>et al.</i> 2017) ; • Grande efficacité de transfert des plasmides de type IncI2 et IncX4 ; • Localisation chromosomique des gènes <i>mcr</i> qui restent mobiles car localisés sur des transposons ; • Délétion ou mutation du gène <i>mgrB</i> → résistance de haut niveau à la colistine chez <i>K. pneumoniae</i> ; • Implication de plusieurs gènes chromosomiques (<i>pmrAB</i>, <i>phoPQ</i>, <i>crrAB</i> notamment) dans la résistance à la colistine chez les Enterobacterales ; • Mutations (ou combinaisons de mutations) responsables de ces résistances encore mal connues ; • Souches porteuses de <i>mcr-1</i> le plus souvent résistantes à d'autres antibiotiques, avec notamment une résistance aux céphalosporines de dernières générations, aux sulfamides et au triméthoprime, aux aminosides, aux tétracyclines ou aux fluoroquinolones. 	
Danger et prévalences	Evolution de la résistance	<p><u>Animaux vivants</u>)</p> <p><u>Animaux de production</u> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine très faible chez la volaille et faible chez le veau et le porcelet (plateau de 2 % à 4 %) en 2021, avec une tendance à la diminution depuis 2010 ; • Recherche spécifique du gène <i>mcr-1</i> chez toutes les souches <i>E. coli</i> productrices de BLSE isolées chez le veau → nette diminution de la proportion de cette résistance (identification d'une seule souche <i>mcr-1</i> en 2021). <p><u>Animaux de compagnie et de loisirs</u> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité à la colistine des souches d'Enterobacterales isolées chez le chien et le chat, cet antibiotique étant très peu utilisé chez ces animaux ; • Détections très sporadiques du gène <i>mcr-1</i> chez des souches <i>E. coli</i> isolées d'animaux de compagnie (Marisa Haenni, données non publiées). <p><u>Chaîne alimentaire</u></p> <p><u>Environnements d'élevages</u> :</p> <p>Proportion de souches de <i>Salmonella</i> résistantes à la colistine faible chez le poulet, la dinde et la poule pondeuse (entre 2,1 % et 4,2 %) en 2020 (DGAL 2021).</p> <p><u>Abattoirs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendance stable depuis 2014 ; • Proportion de souches <i>Salmonella</i> et <i>E. coli</i> résistantes à la colistine très faible à faible chez la dinde et le poulet de chair en 2020 (0,9 % à 2,9 %) (Anses 2021) ; • Proportion de souches <i>Salmonella</i> (2,5 %) et <i>E. coli</i> (1,1 %) résistantes à la colistine, faible chez le porc en 2019. Absence d'isolement de souches de <i>E. coli</i> résistantes à la colistine chez le porc en 2021 (Anses 2021) ; • Proportion très faible à modérée de souches <i>E. coli</i> (0,7 %) et <i>Salmonella</i> (14,0 %) isolées 	<p>En France</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de surveillance de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine au niveau national ; • Recommandation de recherche de la résistance à la colistine chez les souches d'Enterobacterales productrices de carbapénémases (EPC) (HCSP 2017) ; • Peu de souches d'EPC résistantes à la colistine par mécanisme transférable. <p>En Europe</p> <p>Absence de surveillance systématique des souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine au niveau européen.</p>

		<p>chez le veau en 2019. Absence d'isolement de souches <i>E. coli</i> résistantes à la colistine chez le veau en 2021 (Anses 2021) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> Recherche spécifique du gène <i>mcr-1</i> à partir de souches de <i>E. coli</i> isolées chez la volaille et le porc → toutes les souches (n = 23) testées et résistantes à la colistine étaient porteuses du gène <i>mcr-1</i> (Perrin-Guyomard <i>et al.</i> 2016). <p><i>Viandes fraîches à la distribution :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les viandes fraîches à la distribution → en 2023, aucun programme de résistance spécifique à la colistine n'est à l'ordre du jour ; En 2021 pour l'ensemble de l'UE → proportion très faible (1 %) de souches <i>E. coli</i> BLSE/AmpC présentant une corésistance à la colistine, isolées de viandes de porcs ou de bovins (EFSA/ECDC 2023). 	
	Catégorisation de la colistine	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques très importants en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; Catégorie B « Restreindre » de la classification de l'EMA. 	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique les plus prioritaires en médecine humaine » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; Catégorie « molécules réservées pour préserver leur efficacité » (SPILF 2022).
	Voies d'administration et indications de traitement	<ul style="list-style-type: none"> Administration à différentes espèces animales par voie orale (aliments médicamenteux pour animaux, eau de boisson, sous forme de breuvage ou par le biais de régimes de remplacement du lait-Catry 2017) parentérale ou intramammaire ; Indication principale pour le traitement des infections digestives dans les filières animales de production (avicole, porcine, bovine) → utilisation principale chez les jeunes animaux ; Polymyxine B chez le chien parmi les rares alternatives pour le traitement topique des otites graves dues aux bactéries à Gram négatif³³ ; <p>→ Détail disponible dans l'Annexe 10 du rapport (antibiotiques, nombre de spécialités, voie d'administration, indications de traitement chez l'espèce animale cible).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Colistine sulfate utilisable par voie orale et pour l'usage topique ; Administration du colistiméthate de sodium (CMS)³⁴ par voie intraveineuse ou en aérosols pour le traitement des infections respiratoires.
	Evolution de l'exposition à la colistine	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte de l'objectif du plan Ecoantibio 2 avec une diminution de l'exposition de 69 % en 2021 toutes espèces animales confondues (bovin, porc et volaille) par rapport à l'ALEA moyen 2014-2015 (Anses 2022b) ; Diminution de l'exposition aux polypeptides³⁵ de 76,4 % toutes espèces animales confondues sur la période 2011 à 2021 pour les formes orales et parentérales ; Diminution de 45,4 % chez le bovin, 84,1 % chez le porc, 73,9 % chez la volaille et 79,8 % chez le chien et le chat sur cette même période (Anses 2022b). 	<p><u>A l'hôpital :</u> Tendance à la diminution de la consommation de la colistine depuis 2012 (0,4 DDJ/1000 JH pour l'année 2020) (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville :</u> Colistine non utilisée en secteur de ville.</p>

³³ Incluse pour cette indication dans la liste WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) des médicaments essentiels pour chats et chiens

³⁴ Le CMS est une prodrogue inactive et moins toxique qui est partiellement hydrolysée in vivo en colistine

³⁵ La colistine fait partie des polypeptides (colistine, polymyxine B et bacitracine) (Anses 2022b)

Séquences du profil de risque		Chez les humains
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u> Exposition non documentée à ce jour en France mais estimée négligeable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées à l'abattoir dans des proportions faibles.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u> Exposition non documentée à ce jour en France mais estimée négligeable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées chez les animaux de production et de compagnie dans des proportions faibles.</p>
		<p>• Absence de données spécifiques à ce jour sur la mortalité hospitalière et de la durée de séjour à l'hôpital ;</p> <p>• Facteurs de risque : antécédent d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés et comorbides.</p>
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<p>• Absence d'alternatives thérapeutiques si la souche est résistante à tous les antibiotiques, y compris la colistine ;</p> <p>• Disponibilité d'alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée à la colistine (C3G, fluoroquinolones, cotrimoxazole, carbapénèmes, etc.)</p>
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	

1- Informations sur le danger

- résistance chez les Enterobacterales essentiellement conférée par les gènes de type *mcr*, généralement plasmidiques mais parfois sur des éléments génétiques mobiles insérés sur le chromosome (transposons) ;
- souches porteuses du gène *mcr-1* (le plus répandu) souvent multirésistantes ;
- antibiotiques très importants en médecine vétérinaire et d'importance critique en médecine humaine.

2- Evolution de la résistance bactérienne

Chez les animaux de production et de compagnie :

- proportion de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine très faible chez la volailles et faible chez le veau et le porcelet avec une diminution significative chez ces espèces depuis 2010 ;
- isolement sporadique de souches d'Enterobacterales résistantes à la colistine chez les animaux de compagnie (chien et chat).

Dans la chaîne alimentaire :

- proportion très faible à modérée de souches *Salmonella* et *E. coli* résistantes à la colistine isolées chez la volaille, le porc et le veau à l'abattoir pour la période 2020/2021, avec une tendance à la stabilité depuis 2014 ;
- données de résistance à la colistine chez des souches d'Enterobacterales dans les viandes à la distribution → uniquement dans le cadre de la surveillance des *E. coli* BLSE/AmpC/carba.

Chez les humains :

- absence de surveillance de la résistance à la colistine des souches d'Enterobacterales au niveau national et européen.

Expositions par voie alimentaire et contact direct avec les animaux non documentées à ce jour mais estimées négligeables.

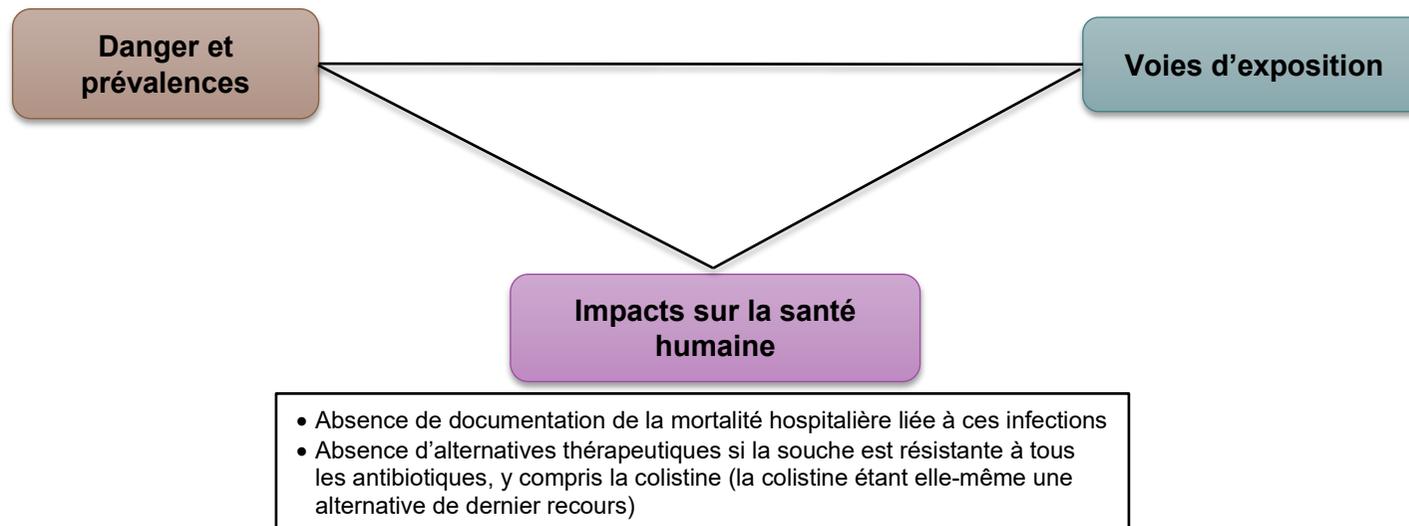


Figure 9 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/polymyxines

5.3.3 Profils de risque des couples prioritaires

5.3.3.1 Enterobacterales/aminopénicillines

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Danger et prévalences	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> Résistance acquise principalement due à des pénicillinases plasmidiques de type TEM et SHV dont il existe de multiples variants, ou des céphalosporinases plasmidiques de type AmpC (D'costa et al., 2011) ; Résistance naturelle due à des β-lactamases chromosomiques chez certaines espèces. Par exemple, pénicillinases de bas niveau constitutives chez <i>Klebsiella</i> spp et <i>Yersinia</i> spp, céphalosporinases inductibles de bas niveau chez les <i>Enterobacter cloacae</i> complex et <i>Citrobacter</i> spp. ; Présence de β-lactamases à spectre plus large que les pénicillinases telles que les BLSE ou les carbapénémases → entraînent également une résistance aux aminopénicillines. 	
	Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants</u> <i>Animaux de production</i> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline élevée chez des veaux atteints de diarrhées en 2021 (environ 85 %), avec une tendance à la stabilité depuis 10 ans ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline élevée chez des bovins atteints de mammites en 2021 (45 %), avec une tendance à l'augmentation depuis 2017 (29 %) ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline élevée chez le porc (environ 60 % en 2021, avec une tendance à la stabilité depuis 10 ans ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline élevée chez la volaille (entre 29 % à 60 % selon les secteurs) en 2021, avec une tendance à la diminution toutes espèces confondues (sauf pour la pintade). <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022) :</p> <p>Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline très élevée chez le chien (58 % à 62 %) et élevée chez le chat (45 %) et le cheval (39 % à 47 %) en 2021, avec une tendance à la hausse depuis trois ans chez ces espèces animales.</p> <p><u>Chaîne alimentaire</u> <i>Environnements d'élevage</i> :</p> <p>Proportion de souches <i>Salmonella</i> résistantes à l'ampicilline faible chez la poule pondeuse (3 %) et le poulet (9,6 %) et modérée chez la dinde (16 %) en 2020.</p> <p><i>Abattoirs</i> (Anses 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'ampicilline isolées de caeca élevée chez la dinde (54,4 %) et le poulet (37,4 %) pour la période 2020-2021, avec une diminution significative chez le poulet (de 56 % à 40,0%) et la dinde (de 64,4 % à 55,0 %) entre 2014 et 2020. La proportion de souches <i>Salmonella</i> résistantes à l'ampicilline 	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u> Proportion élevée de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'ampicilline ou à l'amoxicilline (51,5 %) en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville</u> Proportion élevée de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline isolées d'urines de patients vivant à domicile (42,6 %) en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (PRIMO 2022a).</p> <p><u>En EHPAD</u> En 2020, proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'amoxicilline plus élevée chez les patients vivant en établissements médico-sociaux (50,9 %) que chez les patients vivant à domicile (PRIMO 2022a).</p> <p>En Europe Proportion élevée de souches <i>E. coli</i> résistantes aux aminopénicillines isolées d'hémocultures en 2020 (54,6 %), avec une tendance à la diminution par rapport à 2016 (ECDC 2022b).</p>

		<p>isolées de carcasses est faible chez la dindes (6,1 %) et modérée chez les poulets (11,3 %) en 2020 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'ampicilline isolées de caeca élevée chez le porc (25,4 %) pour la période 2020-2021, avec une augmentation significative (de 19,5 % à 30,3 %) entre 2014 et 2020 ; • Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'ampicilline isolées de caeca élevée chez le veau (46,7 %) pour la période 2020-2021 avec une diminution significative (de 53,5 % à 35,3 %), entre 2014 et 2020. La proportion de souches <i>Salmonella</i> résistantes à l'ampicilline isolées de carcasses est élevée chez le veau (25,6 %) et le porc (44,1 %) en 2019. <p><i>Viandes fraîches à la distribution :</i> Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les viandes fraîches à la distribution.</p>	
	<p>Catégorisation des aminopénicillines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; • Catégorie D « Prudence » selon la classification de l'EMA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaires » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « Molécules à utilisation préférentielle » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).
	<p>Evolution de l'exposition aux aminopénicillines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution globale de l'exposition aux pénicillines de 11 % pour la période 2011 à 2021 (Anses 2022b) ; • Diminution de 11,5 % pour les bovins, 46,5 % pour les volailles et augmentation de 10,4% chez les chiens et chats sur cette même période ; • Augmentation de 8,4 % pour les chiens et chats entre l'année 2020 et 2021 → concerne principalement l'association avec l'acide clavulanique (cf. partie 5.3.3.2) (Anses 2022b) ; • Diminution de 19,1 % pour les porcs sur les cinq dernières années, après une augmentation de 37,9 % de l'exposition aux pénicillines entre 2011 et 2016 (Anses 2022b). 	<p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline et l'association amoxicilline/acide clavulanique → molécules les plus prescrites à l'hôpital : (36 % des antibiotiques prescrits en 2020) (SPARES 2022a) ; • Consommation d'amoxicilline : 35 DDJ/1000 JH en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (SPARES 2022a). <p><u>En ville</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative de la consommation de pénicillines à large spectre (5,6 DDJ /1000 hab/jour en 2009 à 8,5 DDJ/1000hab/jour en 2019), notamment dans le cadre du bon usage en remplacement des C3G orales (Données SNDS analysées par SpF, consultables sur Géodes) ; • Consommation estimée à 6,1 DDJ/1000hab/jour en 2020, dans le contexte de recours aux soins perturbés par la pandémie Covid-19.
	<p>Voies d'administration et indications de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des septicémies, des infections respiratoires et des infections urinaires y compris les infections gastro-intestinales, méningites, arthrites, infections intra-mammaires, les infections cutanées ou des tissus mous, les infections secondaires ; • Disponibilité de formulations pour le traitement oral/la métaphylaxie de groupe (alimentation/eau de boisson) et pour l'administration parentérale, orale, intra-utérine ou intra-mammaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administration par voie orale ou parentérale en fonction des indications ; • Large éventail d'indications cliniques des pénicillines et aminopénicillines dans des infections bénignes ORL (otites, angines, etc.), urinaires (cystites), ou plus graves comme les pneumonies, les infections de la peau et des structures cutanées, ou les endocardites.

Séquences du profil de risque		Chez les humains
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<u>Voie alimentaire</u> Exposition non documentée à ce jour mais estimée probable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées à l'abattoir dans des proportions élevées.
		<u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u> Exposition non documentée à ce jour mais estimée probable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées chez les animaux de production et de compagnie dans des proportions élevées.
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risques	<ul style="list-style-type: none"> • Absence données spécifiques à ce jour sur la mortalité hospitalière et la durée du séjour à l'hôpital • Absence de données spécifiques sur les facteurs de risque
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	Nombreuses alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée aux pénicillines : Pénicillines associées à des inhibiteurs de pénicillinases, C3G, fluoroquinolones, cotrimoxazole, aminosides, carbapénèmes

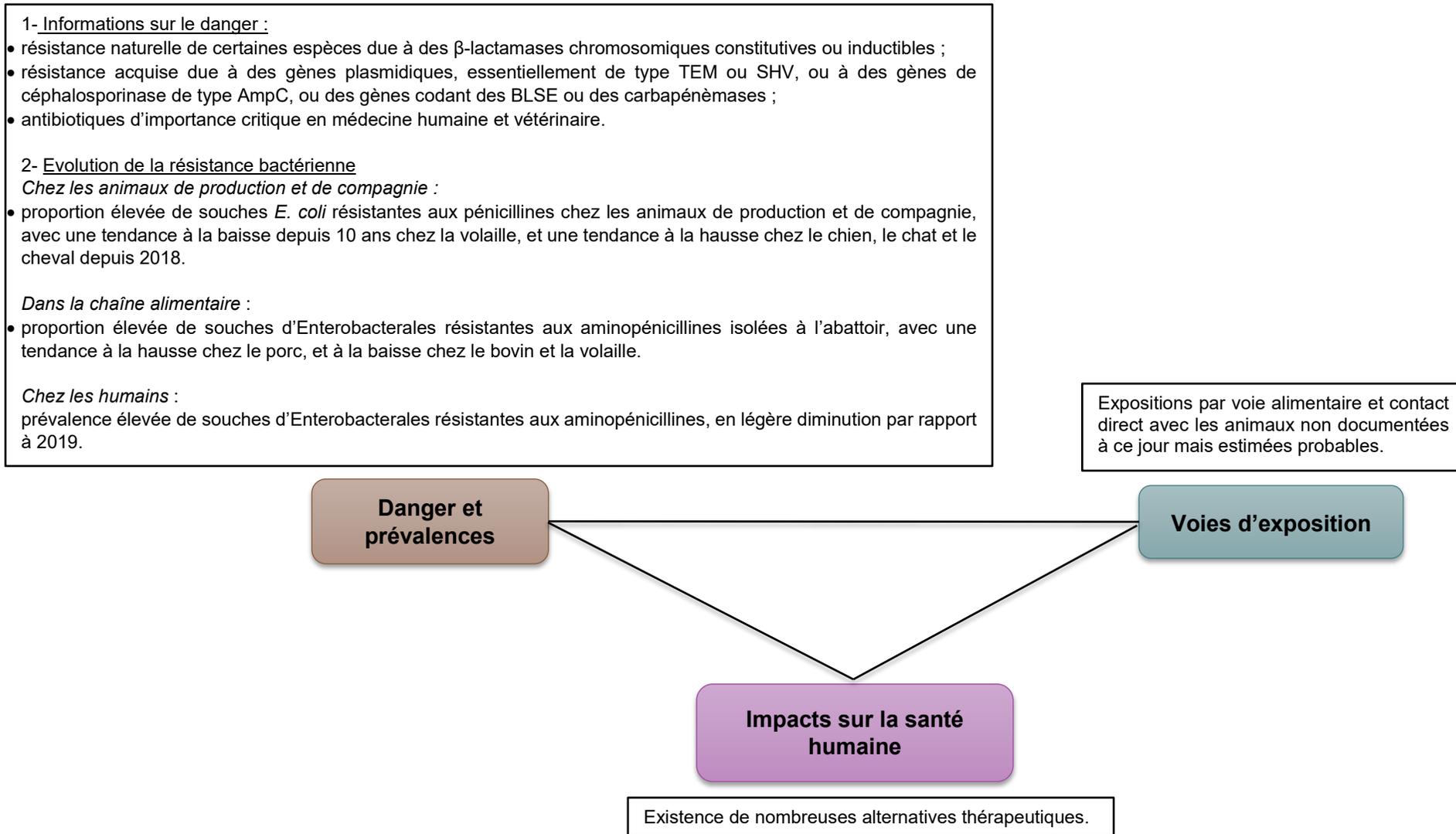


Figure 10 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/aminopénicillines

5.3.3.2 Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases

Séquences du profil de risque	Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> Résistance acquise principalement par des pénicillinases de type TEM dont le spectre s'est étendu et qui ne sont plus inactivées par le clavulanate (<i>inhibitor-resistant</i> TEM ou IRT) ou encore de type OXA (Leflon-Guibout et al. 2000) ; Présence de β-lactamases à spectre plus large que les pénicillinases telles que les BLSE, les céphalosporinases ou les carbapénémases pouvant également entraîner une résistance à l'association aminopénicillines/ inhibiteurs de la β-lactamase. 	
Danger et prévalences	<p><u>Animaux vivants</u> <i>Animaux de production</i> (Résapath 2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion très élevée de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique chez des veaux atteints de diarrhées (65 %), élevée chez des bovins atteints de mammites (31 %) et chez les porcs (34 %), avec une tendance à la hausse depuis 2017, en particulier chez les veaux entre 2017 et 2021 (hausse de 53 % à 65 %) ; Proportion modérée de souches de <i>E. coli</i> résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique chez la volaille (19 %) <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022): Proportion élevée de souches de <i>E. coli</i> résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique chez le chien, le chat (entre 35 % et 47 %) et le cheval (entre 26 % et 38 %).</p> <p><u>Chaîne alimentaire</u> <i>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution</i> : Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les environnements d'élevages, abattoirs et dans les viandes fraîches à la distribution.</p>	<p>En France <u>A l'hôpital</u> Proportion élevée de souches <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique isolées à l'hôpital en 2020, (31,5 % et 36,5 % respectivement), avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville</u> En 2020, proportion modérée de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'association amoxicilline - acide clavulanique isolées de prélèvements d'urines de patients vivant à domicile (17,7 %), avec une tendance à la diminution (PRIMO 2022a).</p> <p><u>En EHPAD</u> En 2020, proportion plus élevée de souches <i>E. coli</i> résistantes à l'association amoxicilline - acide clavulanique isolées de prélèvements d'urines de patients vivant en établissements médico-sociaux (24,3 %), par rapport aux patients vivant à domicile (17,7 %), avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (PRIMO 2022a).</p> <p>En Europe Absence de surveillance systématique à l'échelle européenne.</p>
Catégorisation de l'association aminopénicillines et inhibiteurs des β-lactamases	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; Catégorie C « Attention » selon la classification de l'EMA. 	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaires » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; Catégorie « molécules à indication restreinte » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).
Voies d'administration et indications de traitement	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des infections touchant les voies gastro-intestinales, urogénitales et respiratoires et diverses infections de la peau et des tissus mous ; Administration par voie orale sous forme de comprimés pour chien, chat et veau ou de poudre pour solution buvable pour le porc, et par voie injectable et intra-mammaire pour le bovin. 	<ul style="list-style-type: none"> Administration de l'association aminopénicillines/ inhibiteurs de β-lactamase par voie orale (exemple amoxicilline-acide clavulanique), intramusculaire. (exemple : ampicilline-sulbactam) et intraveineuse. (exemple : pipéracilline-tazobactam, amoxicilline-acide clavulanique, ampicilline-sulbactam) ; Traitement d'une large gamme d'infections, de modérées à graves, telles que : infections de la peau et des tissus mous, respiratoires, urinaires à risque de complications, intra-abdominales ; Traitement des infections causées par des bactéries résistantes à la pénicilline (p.ex., <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. et <i>Acinetobacter</i> spp).

	<p>Evolution de l'exposition à l'association aminopénicillines et inhibiteurs des β-lactamases</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'exposition chez le chiens et le chat de 40,8 % en 2021 par rapport à 2016 ; • Traitements par l'association aminopénicillines/inhibiteurs des β-lactamases \rightarrow représente 43 % de l'exposition aux antibiotiques toutes familles confondues chez le chien et le chat en 2021 (Anses 2022b) ; • Exposition stable chez les animaux de production au cours des dernières années (Données non publiées, Anses 2022b) ; • Proportion d'utilisation de l'association aminopénicillines/inhibiteurs des β-lactamases \rightarrow représente 1 % et 12 % des ventes de pénicillines chez le porc et le bovin respectivement (contre 95 % chez le chien et le chat). 	<p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline et association amoxicilline/acide clavulanique \rightarrow molécules les plus prescrites à l'hôpital (36 % des antibiotiques prescrits en 2020) ; • Consommation de l'association amoxicilline/acide clavulanique : 67,7 DDJ/1000 JH en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (SPARES 2022a). <p><u>En ville</u></p> <p>Tendance à l'augmentation de la consommation de l'association pénicillines/inhibiteurs des β-lactamases de 4,0 DDJ/1000 hab/jour en 2009 à 4,7 DDJ/1000hab/jour en 2016, suivie d'une tendance régulière à la diminution à 3,5 DDJ /1000hab/jour en 2020 (Données SNDS analysées par SpF, consultables sur Géodes).</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
<p>Exposition humaine</p>	<p>Voies d'exposition d'origine animale</p>	<p><u>Voie alimentaire</u> Exposition non documentée à ce jour mais probable au vu des proportions élevées de souches résistantes chez les animaux de production.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux domestiques</u> Exposition non documentée à ce jour mais probable, au vu de proportions élevées de souches résistantes chez les animaux de production et de compagnie.</p>	
<p>Impact sur la santé publique</p>	<p>Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de données spécifiques sur la mortalité hospitalière et la durée de séjour à l'hôpital ; • Absence de données spécifiques sur les facteurs de risque. 	
	<p>Disponibilité d'alternatives thérapeutiques</p>	<p>Nombreuses alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée aux pénicillines/inhibiteurs : C3G, fluoroquinolones, cotrimoxazole, aminosides, carbapénèmes</p>	

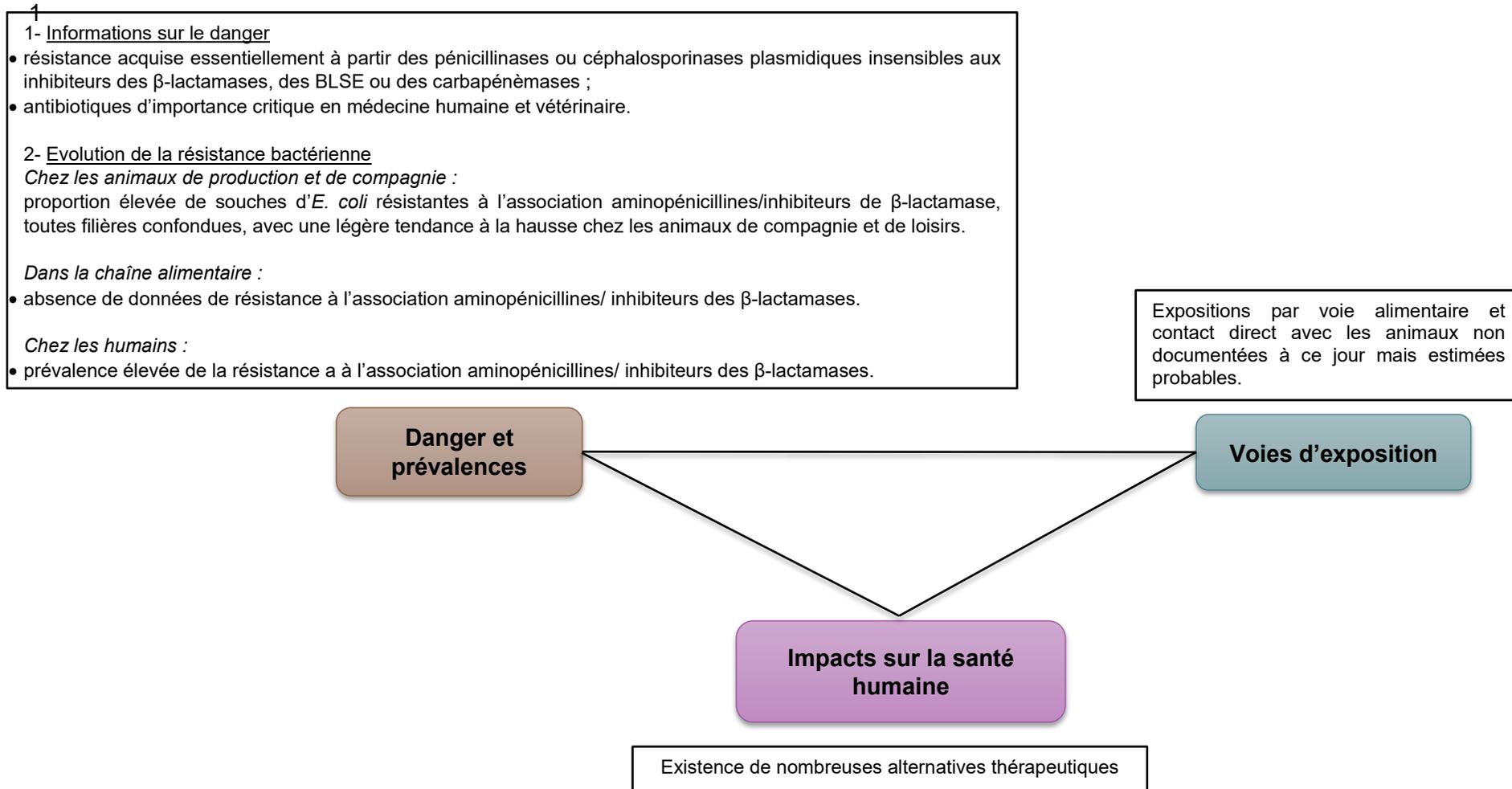


Figure 11 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases

5.3.3.3 *A. baumannii*/carbapénèmes

Séquences du profil de risque	Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance chez les animaux de compagnie principalement due à la présence du gène <i>bla</i>_{OXA-23}, plus rarement à <i>bla</i>_{OXA-51} ; • Gène <i>bla</i>_{OXA-23} le plus souvent précédé de la séquence d'insertion <i>ISAbal</i> et intégré à un transposon, cette structure pouvant être localisée soit sur le chromosome, soit sur un plasmide ; • D'autres gènes ont été rapportés, comme <i>bla</i>_{OXA-24} chez des vaches sur l'île de la Réunion (Pailhoriès <i>et al.</i> 2016) ou <i>bla</i>_{OXA-72} chez un perroquet en Allemagne (Klotz <i>et al.</i> 2018) ; • Présence du gène <i>bla</i>_{NDM-1} qui n'a été décrite que chez des porcs en Chine (Zhang <i>et al.</i> 2013) et chez une souche <i>A. radioresistans</i> en Italie (Gentilini <i>et al.</i> 2018) ; • Capacité de transfert horizontal des gènes de type <i>bla</i>_{OXA-23} encore mal connue → plasmides circulant chez <i>A. baumannii</i> bien moins connus que ceux circulant chez les Enterobacterales ; • Potentiel de transfert avéré, ces gènes étant portés par des transposons, eux-mêmes portés par d'autres structures mobiles ; • Présence du gène <i>bla</i>_{NDM-1} plus inquiétante parce que plus transmissible, <i>bla</i>_{NDM-1} trouvant son origine chez les Enterobacterales. 	
Danger et prévalences	<p>Evolution de la résistance bactérienne</p> <p><u>Animaux vivants</u> <u>Animaux de production :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interdiction des carbapénèmes en médecine vétérinaire en France → antibiotiques non testés lors de la réalisation des antibiogrammes par les laboratoires adhérents au Résapath → absence d'isolement à ce jour de souches d'<i>A. baumannii</i> résistantes aux carbapénèmes chez les porcs, les volailles et les bovins à partir des données issues du réseau Résapath (Résapath 2022) ; • Très rares descriptions en France chez les bovins : une souche d'<i>A. baumannii</i> en 2016 présentant une OXA-24 sur l'île de la Réunion (Pailhoriès <i>et al.</i> 2016) et 9 souches d'<i>Acinetobacter genomospecies 15TU</i> en 2010 présentant une OXA-23 (Poirel <i>et al.</i> 2012). <p><u>Animaux de compagnie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'isolement à ce jour de souches d'<i>A. baumannii</i> résistantes aux carbapénèmes à partir des données issues du réseau Résapath (Résapath 2022) ; • Description de souches d'<i>A. baumannii</i> productrices d'OXA-23 chez des animaux de compagnie souffrant d'infections urinaires à partir d'investigations moléculaires ciblées de souches issues du Résapath (Lupo <i>et al.</i> 2017) ; • Description de deux souches ABRI en 2015 présentant une OXA-23 chez des chiens sur l'île de la Réunion (Hérivaux <i>et al.</i> 2016). <p><u>Chaîne alimentaire</u> <u>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution</u> Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les environnements d'élevage, abattoirs et viandes fraîches à la distribution.</p>	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u> Proportion faible de souches d'<i>A. baumannii</i> résistantes à l'imipénème (ABRI) (8,9 %) isolées en 2020, avec une tendance à la diminution par rapport à 2019 (12 %) (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville et en EHPAD</u> Très peu de souches d'<i>A. baumannii</i> isolées dans ces deux secteurs de soins, ne justifiant pas de suivi de la résistance pour cette bactérie en ville et en EHPAD.</p> <p>En Europe Proportion élevée de souches d'<i>Acinetobacter</i> résistantes aux carbapénèmes isolées d'hémocultures (autour de 32 %) observée depuis plus de cinq ans (ECDC 2022b).</p>
Criticité des carbapénèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie A « éviter » de la classification de l'EMA ; • Antibiotique d'importance critique non autorisé en médecine vétérinaire (Décret du 16 mars 2016 complété par l'arrêté du 18 mars 2016 et le règlement d'exécution (UE) 2022/1255). 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaires » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « Molécules réservées pour préserver leur efficacité » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).

	Voies d'administration et indications de traitement	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<ul style="list-style-type: none"> Administration par voie parentérale exclusivement. Les molécules disponibles sont l'imipénème (combiné à la cilastatine), le méropénème et l'ertapénème; Traitement des infections graves et invasives mettant en jeu le pronostic vital : principalement dans le cadre d'infections nosocomiales documentées ou en probabiliste chez les patients présentant des facteurs de risque de portage de bactéries multi-résistantes : traitement d'infections nosocomiales dues à des souches d'Enterobacterales productrices d'AmpC et de BLSE, des souches <i>P. aeruginosa</i> et <i>Acinetobacter</i> spp. Multirésistantes.
	Evolution de l'exposition aux carbapénèmes	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tendance à la diminution de la consommation entre 2017 (9,3 DDJ/1000 JH) et 2019 (9,0 DDJ/1000 JH) (SPARES 2022a) Remontée à 10,3 DDJ/1000 JH en 2020 en lien avec la perturbation des activités hospitalières pendant la pandémie Covid-19. <p><u>En ville</u></p> <p>Utilisation très rare des carbapénèmes en ville.</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour mais estimée négligeable au vu de la description de cas très sporadiques de souches résistantes chez les animaux de production.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour mais estimée négligeable, les ABRI infectant sporadiquement les animaux de production et de compagnie.</p>	
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée du séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital comparativement à <i>Acinetobacter</i> sensible aux carbapénèmes (Lemos <i>et al.</i> 2014) ; Facteurs de risque : comorbidités, antécédents d'antibiothérapie, contexte épidémique, service de réanimation. 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> Options de traitements de derniers recours : ampicilline/sulbactame, minocycline, tigécycline, colistine, céfidérol, carbapénèmes à haute dose en association (trithérapie) (Bartal <i>et al.</i> 2022) ; Alternatives modérément efficaces, la prise en charge des infections à ABRI étant compliquée. 	

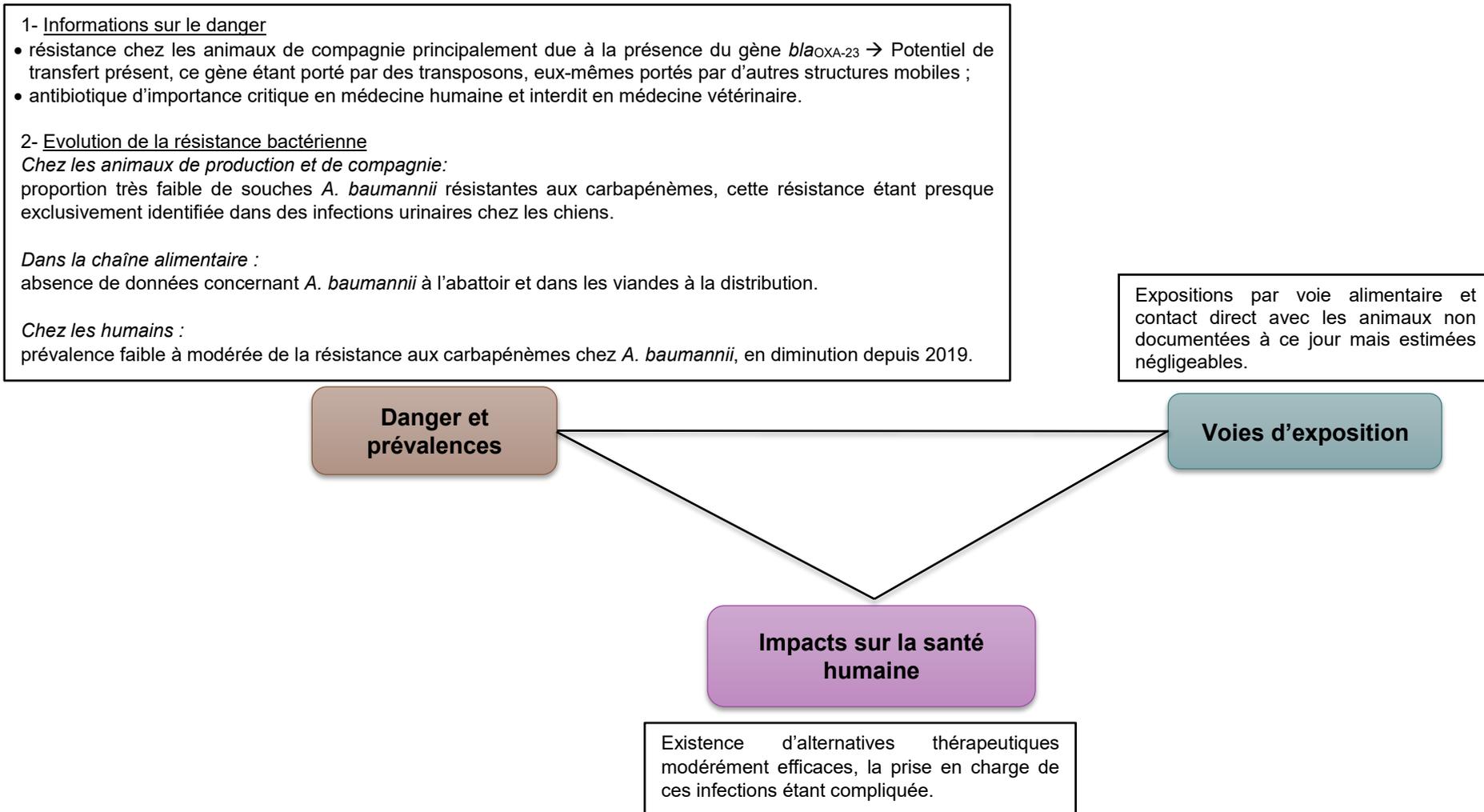


Figure 12 : Synthèse du profil de risque pour le couple *A. baumannii*/carbapénèmes

5.3.3.4 Enterobacterales/aminosides

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Danger et prévalences	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> Présence fréquente sur des éléments génétiques mobiles comme des transposons ou des intégrons eux-mêmes intégrés sur les plasmides ; Majorité de ces gènes, dont le spectre d'activité est souvent étroit mais le répertoire très large, codent pour des enzymes (AME : <i>aminoglycoside-modifying enzyme</i>) qui inactivent les aminosides par modification structurale ; Modification de la cible ribosomale des aminosides, soit par mutation des protéines ribosomales ou de l'ARNr 16S (mécanisme peu fréquent), soit par modification de l'ARNr 16S par des méthyl transférases plasmidiques appelées 16S-RMTases conférant une pan-résistance aux aminosides ; Gènes de résistance aux aminosides (en particulier les gènes de 16S-RMTases) très fréquemment associés à des gènes codant des BLSE ou des carbapénémases. 	
	Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants</u> <i>Animaux de production</i> (Résapath 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine modérée chez des veaux atteints de diarrhées (19 %) et faible chez des bovins atteints de mammites (3 %), avec une tendance à la stabilité ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la kanamycine élevée chez des veaux atteints de diarrhées (65 %) et modérée chez des bovins atteints de mammites (18%) ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine modérée chez le porc (7 %), avec une tendance à la baisse ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine faible chez la volaille (entre 1 et 5 % selon les filières) avec une tendance à la stabilité. <p><i>Animaux de compagnie et de loisirs</i> (Résapath 2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine très faible chez le chat (< 1 %) et faible chez le chien (< 6 %), avec une tendance à la stabilité depuis 2016 ; Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine faible à modérée chez le cheval (7 % à 15 % selon la pathologie), avec une tendance à la baisse entre 2017 et 2020 dans les pathologies respiratoires et cutanées. <p><u>Chaîne alimentaire</u> <i>Abattoir</i> :</p> <p>Proportion de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine rare chez le porc et la dinde (< 0,1 %), faible chez le poulet de chair (2,7 %), et chez le veau (3,3 %) en 2020-2021 (DGAL 2021).</p> <p><i>Viandes fraîches à la distribution</i> :</p> <p>Proportion de souches <i>Salmonella</i> spp résistantes à la gentamicine rare dans les viandes de dinde (< 0,1 %) et faible dans les viandes de poulets (4,7%) en 2020.</p>	<p>En France <u>A l'hôpital</u> Proportion faible de souches <i>E. coli</i> résistantes à la gentamicine en 2019 et 2020 dans un prélèvement à visée diagnostique (5,6 %), avec une tendance à la stabilité (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville</u> Absence de surveillance de la résistance aux aminosides pour les prélèvements réalisés en ville, car les aminosides sont peu utilisés en médecine de ville.</p> <p>En Europe Proportion moyenne européenne modérée de souches <i>E. coli</i> résistantes aux aminosides isolées d'hémoculture en 2020 (10,9 %), avec une tendance à la diminution par rapport à 2016 (11,6 %) (ECDC 2022b).</p>
	Catégorisation des aminosides	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire » selon la classification de l'OMSA ; Catégorie C « attention » de la classification de l'EMA. 	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaires » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; Catégorie « Molécules à utilisation préférentielle » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).

	<p>Voies d'administration et indications de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Substances autorisées : apramycine, (dihydro)streptomycine, framycétine, gentamicine, kanamycine, neomycine, spectinomycine et paromomycine ; • Principales indications pour le traitement des septicémies et des infections du tube digestif, des voies respiratoires et des voies urinaires chez de nombreuses espèces animales (bovin, porc, volaille, mouton, chèvre, cheval, chien et chat) ainsi que les infections mammaires chez le bovin ; • Disponibilité de la kanamycine par voie intramammaire uniquement, et de la framycétine par voie topique auriculaire, collyre, voie intramammaire, ou voie orale chez le chien et le chat ; • Substances utilisées pour les administrations parentérales : (dihydro)streptomycine, la gentamicine, la spectinomycine et la néomycine ; • Utilisation des formulations orales (solution buvable, poudre orale, prémélange) pour les traitements chez le porc, le veau, le mouton (agneaux) et la volaille. Pour les indications autorisées, la durée de traitement est de 21 jours dans l'alimentation (porc) et de 3 à 5 jours dans l'eau de boisson ou le lait. <p>→ Détail disponible dans l'Annexe 11 du rapport (antibiotiques, nombre de spécialités, voie d'administration, indications de traitement chez l'espèce animale cible).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des aminosides (gentamicine, tobramycine, amikacine), quasi exclusivement par voie parentérale ; • Quelques utilisations en aérosols (traitement d'infections pulmonaires) et par voie orale pour les décontaminations digestives (services de réanimation ou d'hématologie) ; • Indication principale des aminosides dans les bithérapies, notamment associés aux β-lactamines pour traiter les infections graves, d'origine communautaire ou nosocomiale ; • Recommandation de traitements courts (3 à 5 jours), du fait de leur toxicité rénale.
	<p>Evolution de l'exposition aux aminosides</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilité de l'exposition aux aminosides toutes espèces confondues entre 2011 et 2021 (Anses 2022b) ; • Augmentation de l'exposition de 4 % chez le bovin et 0,3% chez le porc sur la même période (Anses 2022b) ; • Diminution de l'exposition de 8,1 % chez la volaille et 27,7 % chez le chien et le chat sur la même période (Anses 2022b). 	<p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminosides → 1 % des antibiotiques consommés à l'hôpital en 2020 ; • Tendance à la diminution de la consommation depuis 2015 (10,4 DDJ pour 1000 JH en 2015 vs 7,3 DDJ/1000 JH en 2020) (SPARES 2022a). <p><u>En ville</u></p> <p>Utilisation très rare des aminosides en ville.</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
<p>Exposition humaine</p>	<p>Voies d'exposition d'origine animale</p>	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour mais estimée à négligeable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées à l'abattoir et dans les viandes fraîches à la distribution dans des proportions rares à faibles.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour mais estimée à négligeable, dans la mesure où des souches résistantes ont été identifiées chez les animaux de production et de compagnie dans des proportions faibles à modérées.</p>	
<p>Impact sur la santé publique</p>	<p>Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de données spécifiques sur la mortalité hospitalière et la durée de séjour à l'hôpital ; • Facteurs de risque : résistance croisée aux C3G et aux fluoroquinolones fréquente → mêmes facteurs de risque que ceux observés pour les Enterobacterales résistantes aux C3-4G : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés et comorbides. 	
	<p>Disponibilité d'alternatives thérapeutiques</p>	<p>Nombreuses alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée : C3G, fluoroquinolones, cotrimoxazole, carbapénèmes., etc.</p>	

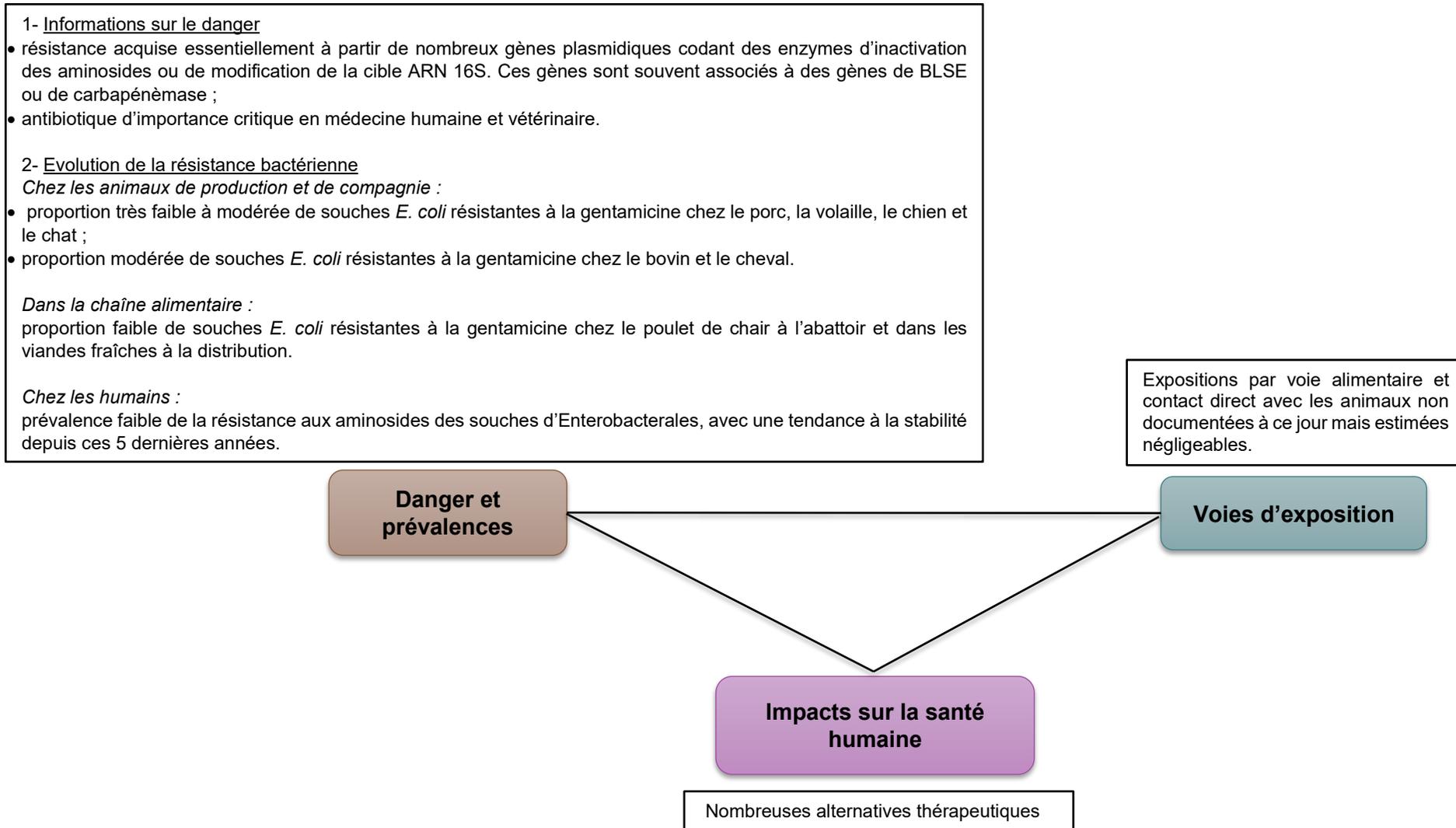


Figure 13 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/aminosides

5.3.3.5 Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez les humains
Danger et prévalences	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> Céphalosporinases plasmidiques de type AmpC, à haut niveau d'expression → résistance à certaines céphalosporines comme la ceftazidime et aux inhibiteurs de β-lactamase ; Parmi ces céphalosporinases de classe, CMY-2 particulièrement répandue ; Présence de β-lactamases à spectre plus large que les céphalosporinases telles que les carbapénèmases → peuvent également entraîner une résistance aux céphalosporinases. 	
	Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants</u> <i>Animaux de production, de compagnie et de loisirs</i> : Interdiction de l'association céphalosporines et inhibiteurs des β-lactamases en médecine vétérinaire en France → antibiotiques non testés lors de la réalisation des antibiogrammes par les laboratoires adhérents au Résapath → absence d'isolement à ce jour de souches résistantes toutes filières animales confondues à partir des données issues du réseau Résapath.</p> <p><u>Chaîne alimentaire</u> <i>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution</i> Absence de suivi dans le programme européen de surveillance à l'abattoir et dans les viandes fraîches à la distribution → données le plus souvent combinées à celles des <i>E. coli</i> BLSE/AmpC (cf. partie 5.3.2.2) → séquençage systématique des souches à partir de 2023 pour une analyse plus spécifique de ces données.</p>	<p>En France Absence d'indicateur spécifique permettant la surveillance de la résistance à ces molécules au niveau national.</p> <p>En Europe Absence d'indicateur spécifique permettant la surveillance de la résistance à ces molécules au niveau européen.</p>
	Catégorisation de l'association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie A « Eviter » de l'EMA ; Antibiotique d'importance critique non autorisé en médecine vétérinaire (règlement d'exécution (UE) 2022/1255). 	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaires » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; Catégorie « molécules à indication restreinte » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022)
	Voies d'administration et indications de traitement	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<ul style="list-style-type: none"> Administration de l'association céphalosporines / inhibiteurs de β-lactamase par voie orale (ceftolozane-tazobactam) et par voie intraveineuse (ceftazidime-avibactam) ; Traitement d'infections intra-abdominales compliquées (avec métronidazole) et infections urinaires compliquées ; Conservation d'une activité <i>in vitro</i> contre des agents pathogènes Gram-négatif résistants, y compris les Enterobacterales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou les organismes producteurs de KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> producteurs de carbapénèmases).
	Evolution de l'exposition à l'association céphalosporin et inhibiteurs des β -lactamases	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	Absence d'indicateur spécifique de la consommation de ces molécules au niveau national.
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u> Exposition non documentée à ce jour. <u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u> Exposition non documentée à ce jour.</p>	
Impacts sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> Absence de données spécifiques sur la mortalité hospitalière et la durée de séjour à l'hôpital ; Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés et comorbides. 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	Nombreuses alternatives thérapeutiques en cas de résistance isolée : carbapénèmes, fluoroquinolones, cotrimoxazole, aminosides.	

1

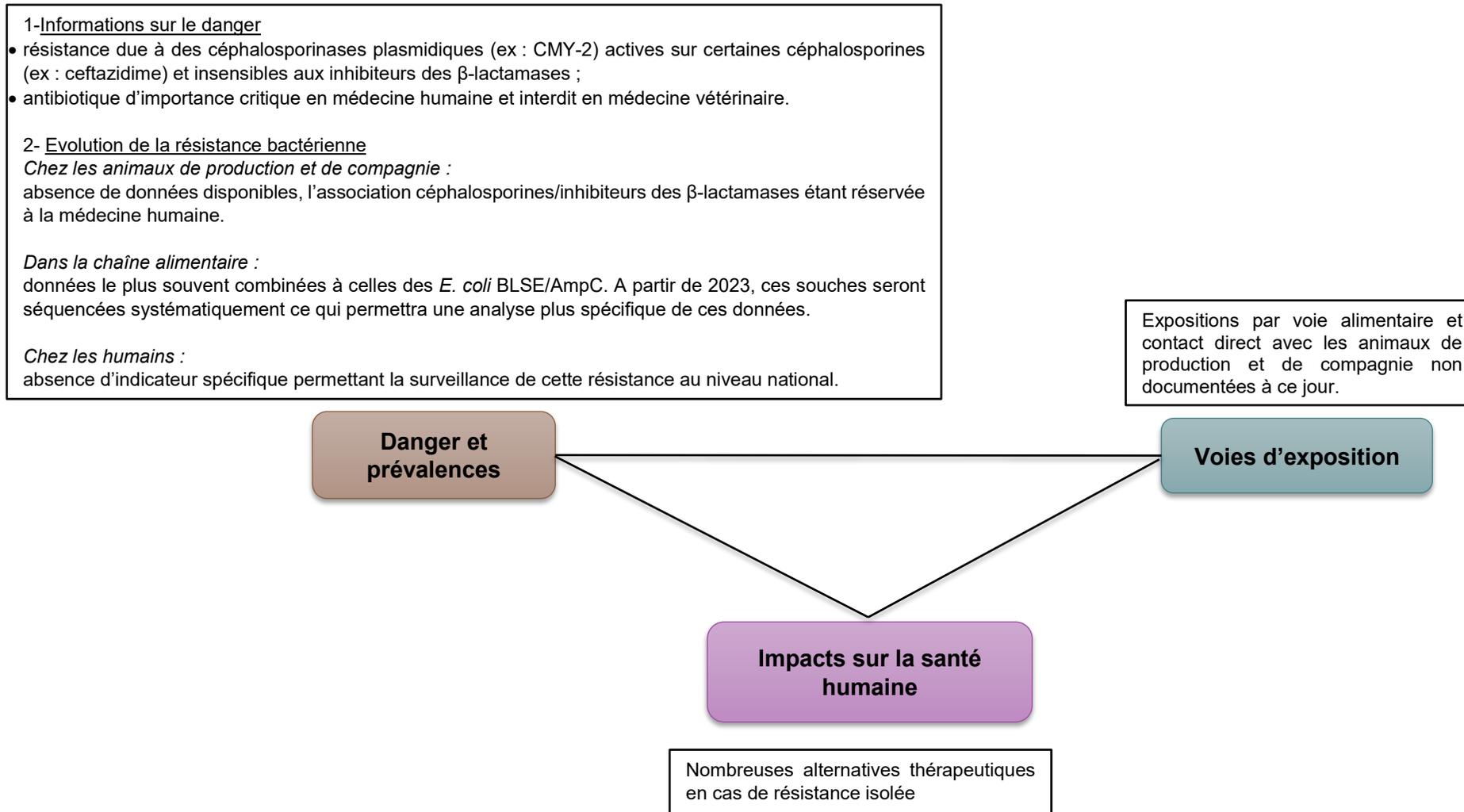


Figure 14 : Synthèse du profil de risque pour le couple Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases

5.3.3.6 *P. aeruginosa*/carbapénèmes

Séquences du profil de risque		Chez les espèces animales cibles	Chez l'humain
Danger et prévalences	Supports génétiques de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> • Trois mécanismes majeurs de résistance aux carbapénèmes chez <i>P. aeruginosa</i> : acquisition de carbapénémases (VIM, IMP, GES NDM, etc.), altération de la porine OprD ou la surexpression de pompes d'efflux ; • <i>P. aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes sont fréquemment MDR (multi-résistants), voire XDR (<i>extensively resistant</i>), du fait de nombreuses résistances naturelles ; • Mécanismes d'efflux et l'altération de la porine OprD non transmissibles horizontalement puisque chromosomiques. Seule la diffusion clonale permet leur dissémination ; • Carbapénémases (de type VIM, IMP, GES, NDM) généralement plasmidiques et donc transférables. 	
	Evolution de la résistance bactérienne	<p><u>Animaux vivants :</u> <u>Animaux de production :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interdiction des carbapénèmes en médecine vétérinaire en France → antibiotiques non testés lors de la réalisation des antibiogrammes par les laboratoires adhérents au Résapath → absence d'isolement à ce jour de souches de <i>P. aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes à partir des données issues du réseau Résapath. <p><u>Animaux de compagnie et de loisirs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interdiction des carbapénèmes en médecine vétérinaire en France → antibiotiques non testés lors de la réalisation des antibiogrammes par les laboratoires adhérents au Résapath → absence d'isolement à ce jour de souches de <i>P. aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes à partir des données issues du réseau Résapath ; • Absence de vraie résistance aux carbapénèmes observée à ce jour chez les <i>P. aeruginosa</i> isolés d'animaux de compagnie en France → isolement de souches présentant une sensibilité diminuée aux carbapénèmes chez des chiens et chats en France (< 5 % des souches testées) (Haenni <i>et al.</i> 2017) ; • Description de souches <i>P. aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes par modification de la porine OprD chez des chiens et chats en Italie (Gentilini <i>et al.</i> 2018) ; • Étude menée en Roumanie chez des chiens atteints d'infections superficielles → 74 % de souches résistants au mérépénème, mais sans confirmation moléculaire des phénotypes observés (Dégi <i>et al.</i> 2021). <p><u>Chaîne alimentaire</u> <u>Environnements d'élevages, abattoirs et viandes fraîches à la distribution</u> Absence de suivi dans le programme européen de surveillance dans les environnements d'élevages, à l'abattoir et dans les viandes fraîches à la distribution.</p>	<p>En France <u>A l'hôpital</u> Proportion modérée de souches <i>P. aeruginosa</i> résistantes à l'imipénème (19,0 %) isolées en 2020, avec une tendance à l'augmentation par rapport à 2019 (15,2 %) (SPARES 2022a).</p> <p><u>En ville</u> Très peu de souches de <i>P. aeruginosa</i> isolées d'infections en ville.</p> <p>En Europe Proportion moyenne modérée de souches <i>P. aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes isolées d'hémoculture en <2020 (17,8 %), avec une tendance à la diminution ces dernières années (18,2 % en 2016) (ECDC 2022b).</p>
	Catégorisation des carbapénèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie A « éviter » de la classification de l'EMA ; • Antibiotique d'importance critique non autorisé en médecine vétérinaire (décret du 16 mars 2016 complété par l'arrêté du 18 mars 2016 et le règlement d'exécution (UE) 2022/1255). 	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorie « antibiotiques d'importance critique hautement prioritaire » selon la classification de l'OMS (OMS 2019) ; • Catégorie « Molécules réservées pour préserver leur efficacité » selon la classification de la SPILF (SPILF 2022).

	Voies d'administration et indications de traitement	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<ul style="list-style-type: none"> Administration par voie parentérale exclusivement. Les molécules disponibles sont l'imipénème (combiné à la cilastatine), le méropénème et l'ertapénème ; Traitement des infections graves et invasives mettant en jeu le pronostic vital : principalement dans le cadre d'infections nosocomiales documentées ou en probabiliste chez les patients présentant des facteurs de risque de portage de bactéries multi-résistantes : traitement d'infections nosocomiales dues à des souches d'Enterobacterales productrices d'AmpC et de BLSE, des souches <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Acinetobacter</i> spp. Multirésistantes.
	Evolution de l'exposition aux carbapénèmes	Interdiction en médecine vétérinaire en France.	<p>En France</p> <p><u>A l'hôpital</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tendance à la diminution de la consommation entre 2017 (9,3 DDJ) pour 1000 JH et 2019 (9 DDJ/1000 JH) (SPARES 2022a) ; Remontée à 10,3 DDJ/1000 JH en 2020 en lien avec la perturbation des activités hospitalières pendant la pandémie de Covid-19. <p><u>En ville</u></p> <p>Utilisation très rare des carbapénèmes en ville.</p>
Séquences du profil de risque		Chez les humains	
Exposition humaine	Voies d'exposition d'origine animale	<p><u>Voie alimentaire</u></p> <p>Exposition non documentée à ce jour.</p> <p><u>Contact direct avec les animaux de production et de compagnie</u></p> <p>Exposition documentée à ce jour et estimée négligeable, <i>P. aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes infectant sporadiquement les animaux de compagnie.</p>	
Impact sur la santé publique	Mortalité hospitalière, durée de séjour et facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation significative du risque de décès et de la durée de séjour à l'hôpital (Cassini <i>et al.</i> 2019) ; Facteurs de risque : antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie (notamment par les carbapénèmes), existence de maladies sous-jacentes, patients âgés, patients en réanimation. 	
	Disponibilité d'alternatives thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> Options de traitements de derniers recours : ceftazidime-avibactam, ceftolozane-azobactam, céfidérol, imipénème-relabactam, amikacine, fosfomycine, colistine, (associations) (Karakonstantis <i>et al.</i> 2020) ; Alternatives modérément efficaces, la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> résistants aux carbapénèmes étant compliquée. 	

1

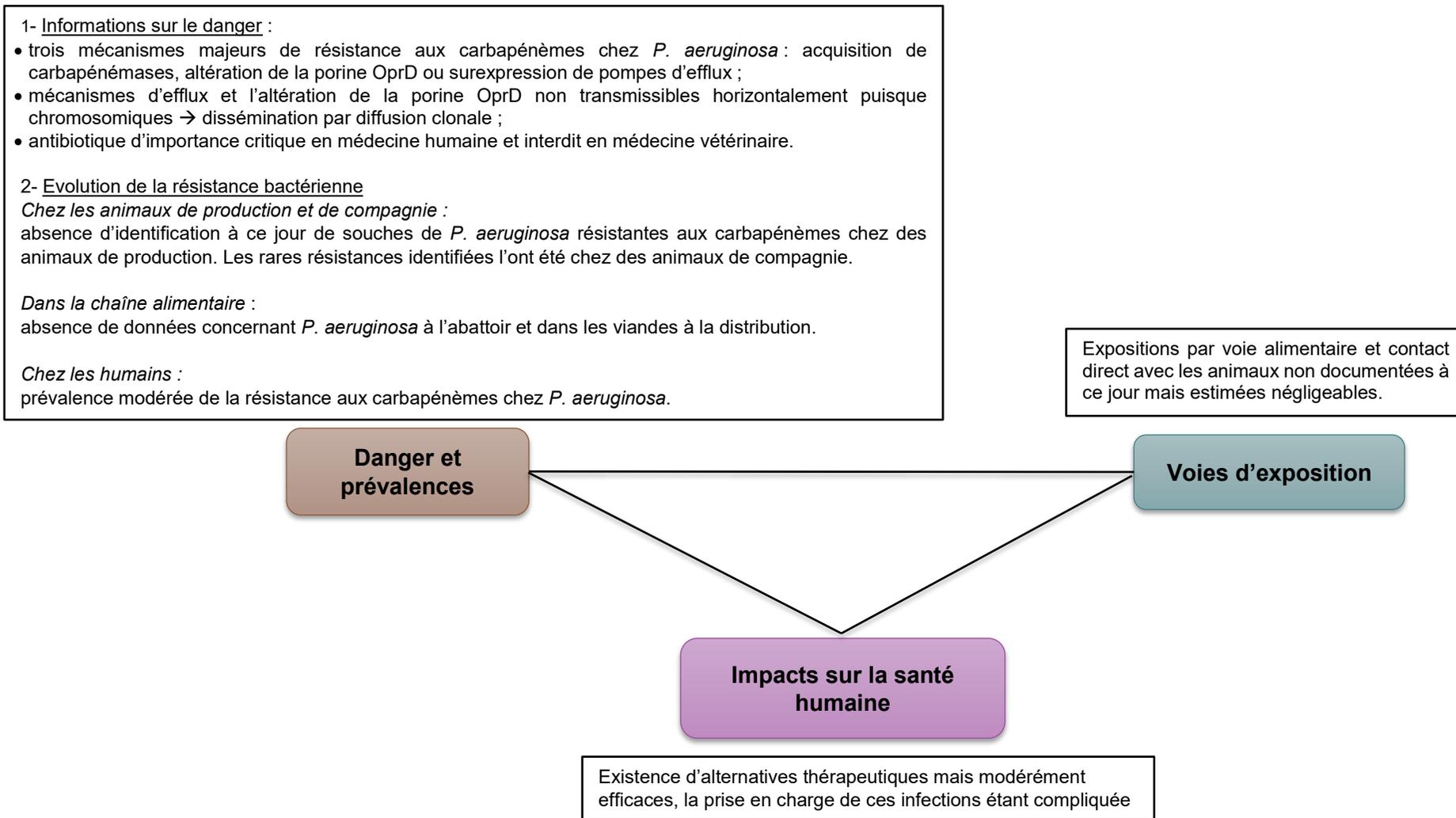


Figure 15 : Synthèse du profil de risque pour le couple *P. aeruginosa*/carbapénèmes

5.4 Facteurs aggravants de l'antibiorésistance et de sa diffusion

5.4.1 Multirésistances et co-sélection

En réponse aux questions de la saisine, les experts ont établi une liste de 11 couples d'intérêt prioritaire, combinant une bactérie à une famille particulière d'antibiotiques, sans considération de résistance à d'autres familles qui lui sont possiblement associées. Cependant, la résistance d'une souche bactérienne à une famille unique d'antibiotiques, même d'importance critique en santé humaine, est généralement peu problématique puisque d'autres antibiotiques pourront être utilisés pour le traitement d'un patient. Ce sont les souches multirésistantes qui sont problématiques en clinique, voire à l'origine d'impasses thérapeutiques.

Aujourd'hui, il est clairement établi que les bactéries peuvent acquérir des déterminants de résistance à partir d'une multitude d'EGM : séquences d'insertion, transposons, intégrons, plasmides, éléments intégratifs conjugatifs, bactériophages (Partridge *et al.* 2018). Une même bactérie peut accumuler plusieurs EGM portant diverses résistances. Par ailleurs, ces EGM sont généralement très plastiques et souvent organisés en « poupées russes », un plasmide pouvant par exemple porter un transposon lui-même porteur d'un intégron. Les gènes de résistance portés par ces divers supports génétiques peuvent ainsi se recombiner, en particulier entre plasmides portés par une même souche, ou entre un plasmide et le chromosome bactérien. Ces mécanismes génétiques permettent l'accumulation de plusieurs gènes de résistance sur un même EGM dont le transfert permettra à la bactérie receveuse d'acquérir « en bloc » une multirésistance à plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques, voire à d'autres substances antibactériennes (biocides, métaux lourds, etc). Chez une souche bactérienne donnée, les résistances acquises à partir des gènes portés par des EGM peuvent s'additionner à des résistances naturelles ou à des résistances acquises par mutations chromosomiques (cas des fluoroquinolones, par exemple), ce qui va encore augmenter le degré de multirésistance et donc le risque d'être confronté à des impasses thérapeutiques en santé humaine et animale. Un consensus scientifique a été établi afin de classer les souches bactériennes selon leur degré de résistance (Magiorakos *et al.* 2012) :

- MDR (*multi-drug resistance*) : définie comme une non-sensibilité (phénotype résistant ou intermédiaire, tel que défini dans la partie 2.1) acquise à au moins un agent de trois familles d'antimicrobiens ;
- XDR (*extensive drug resistance*) : définie comme la non-sensibilité à au moins un agent dans toutes les familles d'antimicrobiens disponibles pour le traitement de la bactérie sauf deux ou moins (c'est à dire que les souches bactériennes restent sensibles à seulement une ou deux familles d'antimicrobiens) ;
- PDR (*pan drug resistance*) : définie comme la non-sensibilité à tous les agents de toutes les familles d'antimicrobiens disponibles pour le traitement.

Une conséquence majeure de la multirésistance est de favoriser la co-sélection des résistances : ainsi, une souche porteuse d'un gène de résistance à un antibiotique (par exemple aux carbapénèmes) pourra être sélectionnée par des antibiotiques ou d'autres substances antibactériennes auxquelles elle est également résistante. Ces phénomènes de co-sélection permettent ainsi l'émergence et la persistance de souches résistantes à certains antibiotiques dans des environnements où ces derniers ne sont pas utilisés. L'étude de la multirésistance contribue donc à la meilleure compréhension de l'émergence et de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques.

L'évolution de la proportion de souches *E. coli* multirésistantes chez les animaux, définie comme la résistance acquise à au moins trois antibiotiques parmi cinq testés, est analysée annuellement à partir des données du Résapath (Résapath 2022). Entre 2011 et 2021, les données du Résapath ont montré une évolution légèrement à la baisse de la proportion de souches *E. coli* multirésistantes chez la plupart des

espèces animales (à l'exception des chevaux chez lesquels une ré-augmentation a été observée entre 2019 et 2021). Chez les animaux de production en 2020, la proportion de souches multirésistantes est plus importante chez les bovins (20 %) et les porcs (16 %) que chez les volailles (7 % à 3 %). La proportion de souches *E. coli* multirésistantes chez les animaux de compagnie et de loisirs est de 7 % chez le chien, 5 % chez le chat et 10 % chez le cheval. Les profils de répartition des souches selon leur phénotype (pan-sensibles, portant une, deux, trois, quatre ou cinq résistances conjointes) mettent en évidence des disparités entre espèces animales et en fonction du contexte pathologique au sein d'une même espèce. Par exemple pour les bovins, 23 % des isolats de *E. coli* étaient multirésistants parmi les souches isolées en pathologie digestive, contre 7 % pour les souches isolées de mammites pour l'année 2021.

Des substances autres que les antibiotiques ont également des propriétés antimicrobiennes, les plus connues étant les métaux lourds ou les éléments de traces métalliques (tels que le plomb, le mercure, le cadmium, le cuivre ou le zinc) ainsi que les biocides. Les bactéries peuvent développer des mécanismes de résistance à ces substances, qui ont donc la capacité de co-sélectionner des résistances aux antibiotiques (EFSA/ECDC/EMA 2009). La co-résistance est régulièrement décrite pour l'association de certaines résistances, comme celle unissant les gènes *bla* de résistance aux pénicillines aux gènes *qac*, *ars*, *cad* ou *mer* codant la résistance aux antiseptiques (chlorhexidine) ou aux métaux lourds (arsenic, cadmium, mercure, etc.). Un des exemples documentés dans la littérature scientifique est la mise en évidence du gène *czrC* dans la cassette de résistance à la méticilline chez des *S. aureus* du complexe clonal CC398 qui est le clone de SARM dominant chez les animaux de production (et notamment le porc) (Cavaco *et al.* 2010 ; Cavaco *et al.* 2011). Ce gène serait responsable de la résistance au zinc et au cadmium très fréquemment observée parmi les souches de SARM porcines CC398 (Aarestrup *et al.* 2010). Les gènes de résistance aux métaux lourds et aux biocides sont retrouvés dans 86 % des génomes bactériens, et coexistent avec des gènes de résistance aux antibiotiques dans 17 % des cas (Pal *et al.* 2015). Les plasmides, les transposons et les intégrons portent souvent des gènes conférant une résistance aux biocides (par exemple désinfectants et antiseptiques) et aux métaux lourds, offrant un avantage évolutif aux bactéries résistantes, même en l'absence de pression antibiotique (Anses 2021).

Bien que l'objectif des travaux était d'identifier pour une bactérie, un phénotype de résistance à une famille d'antibiotiques jugé prioritaire pour la santé publique, le GT rappelle que les 11 couples identifiés selon un phénotype particulier, présentent très souvent un profil de multirésistance.

5.4.2 Importation de l'antibiorésistance

En médecine humaine, il est connu que les voyages, parfois accompagnés d'hospitalisations à l'étranger, exposent les populations à des bactéries multirésistantes pouvant ensuite être importées dans les pays de l'UE. Même s'il ne s'agit souvent que de portage temporaire, le risque est de contribuer à la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques (D'Souza *et al.* 2021). Dans le monde actuel globalisé, les mouvements d'animaux comportent les mêmes risques de dissémination de gènes de résistance que les mouvements de personnes. Les échanges commerciaux de produits alimentaires, d'animaux vivants (animaux destinés à des fins d'élevage et d'abattage, animaux de compagnie et nouveaux animaux de compagnie – NAC) contribuent à la diffusion à l'échelle mondiale de bactéries, dont celles résistantes aux antibiotiques (Aslam *et al.* 2021 ; McEwen *et al.* 2018). Les données disponibles, notamment celles de la FAO (*Food and agriculture organization of the United Nations*) concernant le commerce mondial des produits alimentaires, montrent une augmentation continue de ces échanges internationaux, à la fois en termes de volume, de fréquence et de couverture géographique. Il existe donc un risque d'augmentation de la propagation et de la diversité des gènes de résistance à l'échelle mondiale. Pour faire face à ce risque, la nouvelle décision (UE) 2020/1729 concernant la surveillance harmonisée de l'antibiorésistance des animaux producteurs de denrées et leurs produits impose, sur la période 2021-2027, le contrôle des viandes importées depuis l'extérieur de l'UE. Des prélèvements aux frontières ont été mis en place pour rechercher

la présence de salmonelles (viande de volailles uniquement), de *E. coli* indicateurs et de *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC/carbapénèmases dans les viandes de poulets, dindes, bœufs et porcs. Sur la base du volontariat, certains pays pourront partager leurs données sous forme de résultats de séquençage du génome bactérien complet mais uniquement pour *E. coli* BLSE/AmpC/carbapénèmases.

Si l'émergence de nouvelles résistances semble correctement surveillée sur le continent européen, certains pays hors UE représentent des réservoirs et des « points chauds » de la résistance. Plus précisément, les pays à économie émergente présentent souvent des niveaux particulièrement élevés de résistance (Murray *et al.* 2022), notamment dans les pays où des industriels pharmaceutiques se sont installés, bénéficiant d'une main-d'œuvre bon marché et d'une réglementation environnementale moins contraignante qu'en Europe (par exemple dans le sous-continent Indien). La problématique dans ces pays est principalement liée au manque d'encadrement et de contrôle des émissions de produits pharmaceutiques rejetés par les industries au cours de la fabrication des médicaments, en particulier les antibiotiques (Lubbert *et al.* 2017). Par ailleurs, des études de modélisation prévoient une augmentation de 8 % des usages d'antibiotiques en élevage dans le monde d'ici 2030, avec par exemple une augmentation de 44 % au Pakistan et de 13 % en Russie ou au Brésil (Mulchandani *et al.* 2023), dans l'objectif d'assurer la santé animale, de sécuriser la productivité et d'accéder à de nouveaux marchés mondiaux. En matière de pression de sélection antimicrobienne, ces pays font encore souvent un usage jugé inapproprié ou abusif des antimicrobiens. On peut citer, à titre d'exemple, l'usage des antibiotiques en tant que facteur de croissance dans les filières animales (OMSA 2021), usage interdit dans l'UE chez les animaux d'élevage depuis 2006.

Face à ces défis mondiaux, plusieurs initiatives ont été entreprises ces dernières années afin de mobiliser la communauté européenne et internationale dans la lutte contre l'antibiorésistance. En Europe, la situation pourrait évoluer notamment grâce à une mesure de réciprocité portée par l'article 118 du règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires imposant que les produits importés dans l'UE proviennent uniquement d'animaux n'ayant pas été traités avec des antibiotiques interdits à la médecine vétérinaire en UE ou utilisés comme facteurs de croissance. Au niveau international, des actions de financement ont été lancées par l'alliance quadripartite FAO/OMSA/OMS/PNU (Programme des nations unies pour l'environnement), dans l'objectif de renforcer la lutte dans les pays à faibles revenus qui présentent des niveaux particulièrement élevés de résistance et de fournir aux pays participants un soutien technique et financier qui servira à développer des campagnes de sensibilisation et à améliorer la compréhension des risques qu'implique la résistance aux antimicrobiens (RAM). Les utilisateurs d'antimicrobiens, qu'ils soient appliqués aux humains ou aux animaux, seront incités à modifier leur comportement afin d'optimiser l'emploi de ces produits. L'accent sera également mis sur le renforcement de la surveillance et des études au niveau des pays pour produire des données chiffrées sur ces phénomènes de résistance.

Les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques ont permis de mettre en perspective l'évolution des résistances bactériennes ainsi que l'exposition aux antibiotiques critiques en santé animale et en santé humaine, sur les dix dernières années.

En santé animale, les données des profils de risque des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que :

- la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes reste aujourd'hui sporadique, restreinte à la présence d'enzymes de types OXA-48 chez les animaux de compagnie. Cependant, il semble indispensable de mettre en place une surveillance de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux en France, notamment au vu de la présence de ces résistances chez les animaux en Europe (VIM-1 dans les filières de production en Allemagne, OXA-48 chez les animaux de compagnie dans toute l'Europe) et de leur présence chez les humains, y compris en France ;
- la résistance des Enterobacterales aux C3-4G et aux fluoroquinolones isolées d'infections chez les animaux de production (bovins, porcs et volailles) ainsi que chez les animaux de compagnie et de loisirs (chiens, chats et chevaux) montre une nette tendance à la baisse ;
- la résistance à la colistine chez les Enterobacterales reste d'actualité en médecine vétérinaire, notamment en raison du caractère transférable de cette résistance, même si les données de surveillance montrent une diminution globale de cette résistance depuis plusieurs années chez les bovins, les porcs et les volailles ;
- concernant la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM), les données du Résapath montrent des proportions élevées chez le chien (24 %) pour l'année 2021 avec une tendance à l'augmentation depuis 2018. Par ailleurs, une étude réalisée par l'Anses en 2021-2022 a montré que la prévalence des élevages de porcs positifs au SARM a significativement augmenté en France entre 2008 et 2021, passant de 3 % à plus de 40 %. Une vigilance doit être portée à cette résistance, d'autant plus que les animaux pourraient jouer un rôle de porteurs transitoires et être impliqués dans la dissémination et la persistance du SARM dans la population humaine.

Ces résultats, globalement favorables de la résistance bactérienne en santé animale, sont également observés en sécurité sanitaire des aliments. Dans le cadre de la décision 2013/652/UE, une surveillance renforcée des bactéries BLSE/AmpC a été mise en place depuis 2014 dans les viandes de bœuf, de porc et de poulet de chair au stade de la distribution. Ainsi, la proportion de souches de *E. coli* BLSE/AmpC isolées de viande de poulet est passée de 63 % en 2016 à 11 % en 2020, soit une diminution de 81 % en quatre ans.

L'exposition globale des animaux de production et de compagnie aux antibiotiques a diminué de 47 % entre 2011 et 2021. Cette baisse de l'exposition a concerné toutes les espèces animales jusqu'en 2015. Elle se poursuit pour les espèces dont les produits sont destinés à la consommation humaine. Ces tendances favorables reflètent les efforts des éleveurs et propriétaires d'animaux, de la profession vétérinaire et des pouvoirs publics pour réduire les usages des antibiotiques en santé animale. En revanche, pour les animaux de compagnie (chats et chiens), la consommation d'antibiotiques est orientée à la hausse, notamment en 2020 et 2021.

En santé humaine, les données des profils de risque des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que :

- l'incidence des infections à EPC dans les hôpitaux reste faible en France. Cependant, les données de surveillance montrent une augmentation constante de ces souches depuis 2012, laissant craindre une diffusion à bas bruit. Les efforts de maîtrise de la diffusion des EPC dans les établissements de santé restent d'actualité ;

- concernant la résistance des Enterobacterales aux C3G, une baisse s'est amorcée entre 2017 et 2019 dans les hôpitaux, suivie d'une augmentation en 2020 dans le contexte Covid-19, année particulière marquée par la forte modification des activités hospitalières par rapport aux années précédentes. En 2021, l'incidence est revenue à un niveau similaire à 2019. En soins de ville, la résistance aux C3G des souches de *E. coli* est en diminution depuis 2016 ;
- concernant le SARM, une diminution significative de l'incidence des prélèvements à visée diagnostique est observée dans les hôpitaux entre 2003 et 2019. En soins de ville, une tendance à la diminution de la proportion de souches de SARM est observée entre 2012 et 2020 ;
- la résistance aux fluoroquinolones chez les souches de *E. coli* isolées d'une infection invasive dans les hôpitaux est globalement à la baisse depuis 2019. En soins de ville, après une diminution modérée de 2013 à 2018, une tendance à l'augmentation de cette résistance est observée depuis 2019.

La France reste par ailleurs depuis plusieurs années au 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques. Environ 90 % des antibiotiques prescrits sont délivrés en secteur de ville. La consommation d'antibiotiques délivrés en ville a connu une baisse régulière et modérée entre 2011 et 2019. Cette baisse s'est accentuée de façon brutale en 2020, dans le contexte de la pandémie Covid-19 avec les mesures barrières et les différentes périodes de confinement permettant la moindre circulation des agents infectieux saisonniers, ainsi que la baisse du recours aux soins en ville. En revanche, l'année 2021, avec l'allègement des mesures barrières et des confinements en lien avec l'épidémie de la Covid-19, a vu la consommation d'antibiotiques repartir à la hausse, tout en restant inférieure au niveau de 2019. Le nombre de prescriptions pour 1000 habitants par an reste toutefois supérieur à la cible fixée par la stratégie nationale 2022-2025. En établissements de santé, en 2021, la quantité d'antibiotiques consommée est plus faible qu'en 2020, avec notamment des consommations plus faibles de macrolides et de fluoroquinolones. Toutefois, la consommation des céphalosporines de 3^{ème} génération, des carbapénèmes et de certains antibiotiques actifs contre le SARM a augmenté. L'amélioration de l'usage des antibiotiques reste une priorité rappelée dans la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

Les commerces de produits alimentaires et d'animaux vivants contribuent à la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale, en particulier depuis les pays qui présentent des niveaux particulièrement élevés de résistance. Dans cet objectif, une surveillance des résistances bactériennes dans les viandes importées a été incorporée dans la nouvelle décision 2020/1729/UE. Les premiers résultats permettront de combler une partie des données manquantes notamment sur la contribution de l'importation de produits alimentaires et/ou d'animaux vivants dans la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques sur le continent européen. Si les bactéries résistantes aux antibiotiques d'origine animale peuvent être transmises aux humains (et réciproquement) par contact direct avec les animaux et indirectement par l'intermédiaire de l'environnement ou la consommation de denrées d'origine animale, il convient de rappeler que la voie principale de diffusion de l'antibiorésistance chez les humains dans les pays à fort revenus comme la France reste la transmission interhumaine. Par ailleurs, les voyages internationaux, notamment depuis des pays à économie émergente hors UE, sont des facteurs de propagation mondiale de gènes de résistance aux antibiotiques, avec notamment l'importation de nouvelles résistances non présentes sur le territoire européen. Ainsi, c'est l'importation de souches multirésistantes depuis ces pays vers l'UE qui constitue un danger majeur pour la santé publique, en raison des risques d'impasses thérapeutiques.

6 Options de gestion proposées par le GT pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques

6.1 Avant-propos

Ce chapitre du rapport propose, au vu de la diversité des situations et de l'aspect dynamique et évolutif de l'antibiorésistance, d'identifier sans *a priori* les options de gestion mobilisables au niveau du secteur animal (animaux de production et de compagnie) et dans les différents compartiments de la chaîne alimentaire, afin de limiter le risque d'apparition et de diffusion de l'antibiorésistance depuis le secteur animal aux humains.

Un travail de recensement d'options de gestion mobilisables a été mené par le GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques suite à l'élaboration des profils de risque dans le précédent chapitre. Il convient cependant de préciser qu'aucune hiérarchisation de ces options de gestion n'a été faite par le GT : d'une part, celles-ci dépendent fortement du contexte considéré, et d'autre part il n'existe pas à l'heure actuelle de données de terrain permettant d'évaluer l'efficacité de ces options de gestion mobilisables.

Ces options de gestion mobilisables et leur mise en perspective doivent être considérées comme une boîte à outils pour aider le gestionnaire dans sa prise de décision. Celle-ci est appelée à être préalablement basée sur une évaluation de risques, associée à une analyse contextuelle. Cette démarche vise à considérer la situation sanitaire, les acteurs et les environnements multiples concernés par des mesures de gestion avant de concevoir et de mettre en œuvre ces mesures. Elle permettra également de réfléchir aux différents facteurs d'applicabilité desdites mesures, renvoyant à différentes situations épidémiologiques, ainsi qu'aux leviers et barrières cognitifs, sociopolitiques, économiques, organisationnels ou encore infrastructurels. En conséquence, **le GT souligne que la sélection des mesures de gestion réfléchi à l'aune des contextes et conditions de leur mise en œuvre reviendra *in fine* aux décideurs.**

6.2 Une diversité de facteurs à considérer pour favoriser l'application de mesures de gestion

Toute mesure de gestion, *a fortiori* d'apparence « technique », n'est pas dissociable des conditions dans lesquelles elle peut (ou non) se déployer. Pour analyser comme pour sélectionner une option de gestion, expliciter et analyser ces conditions est incontournable.

6.2.1 Contexte épidémiologique

Les dispositifs de surveillance existant à l'échelle nationale et européenne ainsi que les investigations moléculaires qui y sont conduites renseignent surtout sur les variations significatives des résistances bactériennes au cours d'une période donnée, *a posteriori*. Une anomalie, au sens épidémiologique dans l'évolution des résistances bactériennes, peut correspondre à la détection d'une résistance émergente pour un taxon donné, ou à une augmentation inhabituelle de la proportion de souches résistantes vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotique(s).

Suite à la détection d'une telle anomalie, et en fonction des analyses menées, incluant la priorisation en matière de santé publique, une alerte pourra être ainsi déclenchée pour aboutir éventuellement à la mise en place d'options de gestion parmi celles mobilisables par le gestionnaire. Ces options de gestion dépendront de la souche bactérienne isolée, de son site d'isolement (animal de production/de compagnie ou chaîne alimentaire), de la famille d'antibiotiques concernée, du degré de résistance considéré (cf. partie

5.4 du rapport), ainsi que du niveau de prévalence de la résistance. Les marges de manœuvre du gestionnaire ainsi que les moyens disponibles, qu'ils soient d'ordre réglementaire ou financier, doivent également être considérés.

Par ailleurs, l'éventail des options de gestion mobilisables ne sera pas le même selon que l'anomalie porte sur la détection d'une résistance émergente pour un taxon donné ou sur une augmentation inhabituelle d'une résistance déjà installée. Dans le premier cas, les options de gestion mobilisables proposées auront pour objectif d'enrayer à court terme l'émergence de ce danger en empêchant toute diffusion du clone résistant à partir de son lieu d'isolement. Dans le deuxième cas, les options de gestion mobilisables viseront principalement à réduire la diffusion des souches résistantes à travers des actions préventives sur le moyen et le long terme.

En outre, face à des augmentations significatives (brutales ou progressives) des proportions de résistances d'un couple bactérie/famille d'antibiotiques hautement prioritaire (autre que le couple Entérobactérales/carbapénèmes), le GT recommande qu'une analyse ciblée de la situation épidémiologique de ce couple soit réalisée, afin de préciser le niveau de risque et éventuellement de reconsidérer les options de gestion envisagées.

6.2.2 Le regard des sciences sociales sur l'applicabilité des mesures de gestion : des pistes issues d'une revue de littérature sur la gestion des maladies infectieuses animales (MIA)

L'étude des facteurs d'applicabilité³⁶ des mesures de gestion de l'antibiorésistance s'avère difficile car il existe très peu de publications dans la littérature traitant de cette thématique. La littérature sur les Maladies Infectieuses Animales (MIA) a permis cependant de réaliser une typologie de facteurs pouvant influencer l'applicabilité des mesures de gestion de l'antibiorésistance. En effet, même si la problématique de l'antibiorésistance est très différente de celle des MIA, les mêmes filières (animaux de rente et animaux de compagnie) et acteurs (éleveurs, propriétaires d'animaux, vétérinaires, etc.) sont concernés. **Les conclusions tirées de la littérature sur les facteurs d'applicabilité de mesures de gestion des MIA sont donc en partie extrapolables à l'antibiorésistance car évoquant les mêmes acteurs et types de mesures. Des limites à cette extrapolation doivent toutefois être soulignées.**

Dans les publications retenues dans une revue de littérature relative à la gestion des MIA, le contexte et les conditions de mise en œuvre de mesures de gestion ont notamment été analysés. La notion « d'acceptabilité sociale », réduite à des déterminants psychologiques et/ou individuels, y est retrouvée. Des travaux insistent ainsi sur l'importance des représentations des acteurs (perception des risques, connaissance de la maladie, etc.) et des stratégies de communication à mettre en œuvre. Appliquée à l'objet « gestion des MIA », cette vision considère que les responsabilisations et actions des individus – notamment des éleveurs – sont les leviers de résolution du problème des MIA³⁷. Toutefois, ce prisme psycho-cognitif conduisant à une implication individuelle reste insuffisant (Gunn et al. 2008 ; Gibbens 2013). En effet, les MIA et leur régulation³⁸ engagent diverses logiques sociales, économiques, politiques et institutionnelles (Higgins et al. 2018 ; More et al. 2015 ; Livingstone et al. 2018) qu'il est nécessaire de renseigner. Les conclusions d'intérêt de cette revue de littérature sur la gestion des MIA concernent

³⁶ Dans le sens de ce qui rend possible ou non la mise en œuvre de mesures.

³⁷ Une telle approche s'inscrit dans un mouvement de néolibéralisation des politiques de santé animale (Enticott 2014 ; Maye 2014), c'est-à-dire dans ce cas un transfert de la responsabilité collective et publique de la prise en charge des risques (autrement dit par l'État) vers les opérateurs privés, le plus souvent pris individuellement à l'échelle de l'élevage (même si certains risques peuvent être pris en charge à des échelles collectives comme les coopératives ou les organisations interprofessionnelles). Les mécanismes et instruments par laquelle cette néolibéralisation se traduit peuvent toutefois différer selon les États.

³⁸ Dans le cas de la médecine humaine, on peut ainsi se référer à un récent rapport de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* qui met en contraste les facteurs identifiés par les approches en termes de *knowledge deficit model* et les approches plus larges de sciences sociales qui abordent les dimensions structurelles du problème (Chandler et al. 2021).

l'identification d'un **ensemble de facteurs et leurs interdépendances conditionnant l'application de mesures de gestion**.

6.2.2.1 Démarche de travail

L'analyse des facteurs d'applicabilité des mesures de gestion de MIA a été réalisée sur la base d'une revue utilisant un algorithme de recherche incluant différents mots clés permettant d'identifier les différents documents d'intérêt. La démarche de requête et sélection est détaillée en annexe 12.

La sélection des articles inclus dans l'analyse a été réalisée en deux étapes. Dans un premier temps, 4288 articles ont été sélectionnés à partir de la base Scopus. Sur cette base, 405 articles ont été retenus selon la procédure décrite dans le diagramme de PRISMA, pour finalement identifier 239 articles pertinents analysant des facteurs d'applicabilité des mesures de gestion. Ces publications ont été codées en fonction d'une typologie de facteurs **d'applicabilité** des mesures de gestion de MIA. Ces facteurs peuvent être déclinés en différents items qui sont analysés dans la section 6.5.2. Dans un second temps, une liste restreinte d'articles par facteur d'applicabilité des mesures de gestion a été sélectionnée sur la base d'une lecture des résumés. Ce travail de codage a fait ressortir 49 publications plus pertinentes ou plus approfondies que d'autres pour analyser ces facteurs d'applicabilité des mesures de gestion (au minimum cinq publications ont été retenues par facteur).

Ces publications informent de la situation de terrains internationaux, rarement français, mais relevant souvent de pays occidentaux. Elles renvoient à des études pluridisciplinaires (santé publique, animale, où sont intégrés des aspects socioéconomiques) principalement. Néanmoins des travaux en économie, dans une moindre mesure en socio-anthropologie et en science politique, se distinguent.

Ce corpus fournit différentes informations quant aux enjeux et impacts de la mise en œuvre des mesures de gestion associées à des maladies telles que l'influenza aviaire, la grippe équine, la tuberculose, la rage, la peste porcine (classique ou africaine) ou la fièvre aphteuse. Les animaux de rente sont davantage objets d'enquêtes que les animaux de compagnie. Dans cette lignée, les éleveurs et vétérinaires sont des acteurs particulièrement ciblés, mais d'autres acteurs sont également concernés dans une moindre mesure, comme la population générale, les industriels pharmaceutiques, les personnels et inspecteurs des abattoirs, et les personnels de refuges animaux ou de centres équestres. Par ailleurs, dans ce contexte des MIA, la vaccination, la surveillance, l'abattage préventif ou curatif, l'isolement, la biosécurité, l'hygiène (des infrastructures, des professionnels), les contrôles de mouvements d'animaux, le dépistage sont autant de mesures de gestion recensées dans ce corpus. Différents niveaux d'application (individuel/collectif/structurel, local/national/européen) sont examinés.

6.2.2.2 Facteurs d'applicabilité des mesures de gestion

- *Facteurs sociocognitifs individuels*

Un ensemble de recherches, menées principalement par des épidémiologistes, étudie les comportements et les représentations des acteurs des élevages (éleveurs, propriétaires d'animaux ou salariés) et/ou des vétérinaires praticiens, en rapport avec l'application des mesures de gestion des maladies infectieuses animales. L'objectif de ces travaux est de caractériser ces comportements et de les expliquer par des facteurs de nature sociocognitive ou sociopsychologique. Le nombre important de travaux portant sur les comportements des acteurs renvoie au fait que la mise en œuvre des mesures de gestion repose en grande partie sur des acteurs individuels privés, et en particulier sur les éleveurs (biosécurité, remontée des cas, etc.) et les vétérinaires praticiens. Ce sont eux qui vont appliquer ou non les normes définies par les autorités sanitaires. Il apparaît donc nécessaire de mieux comprendre les fondements de leur acceptation (ou de leur rejet) de ces mesures.

Différentes catégories de facteurs explicatifs de ces comportements individuels sont à considérer. Un premier ensemble de facteurs relève des caractéristiques démographiques des acteurs des élevages (âge, genre, niveau d'éducation) et des caractéristiques structurelles de leurs exploitations (dans les publications, caractérisées uniquement par la taille du cheptel). Un second ensemble de facteurs concerne les conceptions, opinions et connaissances des acteurs, relatives au problème en question et aux mesures de gestion mises en place. Dans cette littérature, les connaissances des acteurs font l'objet d'une attention particulière : il s'agit d'identifier d'éventuelles lacunes concernant l'identification des signes cliniques de la maladie dans le cas des MIA, la connaissance de ses modalités de transmission, des recommandations en matière de biosécurité, et des réglementations sanitaires. Les sources d'information mobilisées par les propriétaires d'animaux sont aussi recensées. Au-delà des propriétaires d'animaux, les acteurs d'inspection de la chaîne alimentaire – notamment dans les abattoirs – sont également des acteurs étudiés. Leur degré de connaissance et de formation peut influencer également sur les mesures de gestion mises en œuvre (Hernández-Jover et al. 2011 ; Sergeant et al. 2017 ; Borja et al. 2018).

Aucun constat général ne peut être établi à partir de cette littérature. Les facteurs étudiés influencent de manière différente les comportements des acteurs selon les maladies infectieuses en cause, selon les secteurs géographiques étudiés et selon les mesures de gestion prises en compte dans l'analyse. Ainsi, il apparaît difficile de tirer des conclusions générales sur l'impact des facteurs démographiques ou liés aux structures des élevages. Néanmoins, certaines tendances apparaissent. **Les éleveurs plus jeunes sont généralement mieux formés et parfois mieux informés de la problématique étudiée et sur les mesures de gestion recommandées. Dans certains travaux, les femmes apparaissent également mieux informées**, plus sensibles à la nécessité d'adopter des mesures de biosécurité et plus disposées à le faire (Frössling et al. 2016).

Une partie des perceptions analysées porte sur la mise en œuvre des politiques de gestion des épidémies et les compétences des acteurs de l'État concernés. Le **manque de confiance des éleveurs dans les autorités sanitaires vétérinaires** est identifié à plusieurs reprises et explique dans certains cas le fait que les éleveurs n'appliquent pas les mesures de gestion préconisées (Elbers et al. 2010 ; Hernández-Jover et al. 2013 ; Ciarravino et al. 2017). Cette défiance peut s'expliquer par une mauvaise expérience passée de relations avec des vétérinaires des services de l'État, qui, aux yeux des éleveurs, semblaient être insuffisamment compétents (mauvaise connaissance des signes cliniques par exemple - Elbers et al. 2010), ou qui avaient adopté une attitude hautaine, dans une logique de contrôle plutôt que de dialogue. La représentation d'un manque de fiabilité de certains outils (comme les tests de dépistage) explique également le manque de confiance des éleveurs vis-à-vis des politiques sanitaires de l'État. Enfin, plusieurs études réalisées en Europe rapportent que **les éleveurs accordent davantage de confiance à leur vétérinaire praticien** qu'au vétérinaire des services de l'État, et suivent plus volontiers les recommandations du premier.

Toujours en termes de représentations individuelles, l'applicabilité d'une mesure peut également dépendre du niveau d'aversion au risque (Mendes et al. 2020) et du niveau d'exposition au danger (Benett et al. 2012) que peuvent se représenter des éleveurs. Par exemple, des éleveurs situés dans des zones à haut risque sont plus susceptibles d'appliquer une mesure de contrôle car ils perçoivent généralement un avantage plus élevé que ceux situés dans des zones à faible risque.

Un dernier élément important qui ressort de ces travaux renvoie à des phénomènes de groupe d'ordre psychosociologique et des effets du voisinage sur l'application des mesures de gestion. Ainsi, une étude sur les systèmes de surveillance épidémiologique montre que certains éleveurs ne signalent pas les cas d'animaux malades dans leur troupeau par **crainte du jugement des autres éleveurs** de leur secteur géographique (Delgado et al. 2014). Le risque est d'être considéré comme un mauvais éleveur, celui qui

aurait introduit la maladie dans le secteur. Ainsi, l'éleveur s'empresse de vendre l'animal suspect plutôt que de le déclarer.

- *Facteurs sociopolitiques et institutionnels*

La mise en place de mesures de gestion implique une grande diversité d'acteurs, avec leurs intérêts et représentations, et d'échelles territoriales (Keenan et *al.* 2020 ; Maye 2014). De même, les échanges entre toutes les parties prenantes sont cruciaux pour appliquer des mesures de gestion. Dans le même temps, les travaux analysés constatent voire recommandent que **cette diversité soit organisée par une entité coordinatrice – organisation ne faisant pas disparaître de nécessaires dissensus entre acteurs**. En creux, les enjeux des interactions entre niveaux d'action, c'est à dire central *versus* local, et les limites d'une approche strictement descendante ou réglementaire de l'action publique sont soulignées (Jori et *al.* 2020 ; Msoffe et *al.* 2010).

L'existence d'un **cadre ou leadership institutionnel notamment public** (pouvant relever d'organisations comme l'OMS et la Commission européenne, ou encore des autorités sanitaires nationales ou locales ; d'un corps de règles et de lignes directrices) sachant **organiser différents acteurs et leurs interactions sous la forme de coopération** (Müller et *al.* 2018) peut aider à la mise en place et en œuvre de mesures de gestion.

Avant d'envisager la coordination par l'État de différents acteurs privés, la **coordination même des acteurs publics** peut être un facteur clé de succès de mesures de gestion. En termes pratiques, l'activité de coordination relève notamment de la capacité à **distribuer voire déléguer de manière précise des rôles aux différentes parties prenantes dans la mise en œuvre de mesures de gestion**. Par exemple, il s'agit d'attribuer à des éleveurs un rôle de sentinelle pleinement engagée dans les systèmes de surveillance, rôle participant de l'acceptabilité comme de l'efficacité des mesures de gestion (Ruhlman 2015).

Le rôle de coordinateur peut par ailleurs induire une **capacité à introduire des mécanismes de dialogue et de délibération**. Plusieurs travaux soulignent ainsi comment l'implication des différentes parties prenantes, qui favorise la mise en œuvre de mesures de gestion, est conditionnée par l'existence préalable **d'espaces de débats** (Hodge et *al.* 2020 ; Jori et *al.* 2020) et de concertation multipartites (Parent et *al.* 2011). Ces espaces leur permettent de confronter leurs visions du problème et des solutions à y apporter, mais également de concilier des savoirs expérientiels et profanes à des savoirs scientifiques et professionnels (Ruhlman 2015). Le coordinateur est alors appelé à fournir les conditions de possibilité de ces échanges, notamment sur les aspects les moins débattus (Keenan et *al.* 2020), comme sur les ressources, éventuellement inégalement distribuées entre les acteurs, pour appliquer des mesures (Little 2019).

Dans la droite lignée de la problématique d'organisation d'acteurs multiples, certains travaux soulignent particulièrement **l'importance des interactions centre-périphérie**. Les autorités publiques centrales sont ainsi appelées à considérer les acteurs et spécificités locaux (Enticott et *al.* 2017 ; Msoffe et *al.* 2010). Au-delà de l'incorporation de ces derniers, la subsidiarité ou décentralisation, voire la délégation aux acteurs privés, peuvent être des logiques de gestion privilégiées, dans un contexte de restriction des ressources budgétaires publiques (Ruhlman 2015).

Ces perspectives soulignent différentes interventions susceptibles d'être mises en place par l'Etat central, entre coordination et délégation. Il peut mobiliser des instruments connus, et souvent considérés comme utiles si ce n'est incontournables dans le cadre de la mise en place d'une mesure de gestion, à l'instar de **formations des professionnels (éleveurs, vétérinaires, etc.)** (Msoffe et *al.* 2010 ; Ratananakorn et *al.* 2011), **d'information et de sensibilisation** (Paskin et *al.* 2011 ; Swayne et *al.* 2011) des propriétaires d'animaux domestiques (Thomas et *al.* 2013) et des éleveurs (Ratananakorn et *al.* 2011). **Il apparaît à ce**

titre crucial de garantir une communication claire et cohérente entre les différents acteurs publics et privés. Il s'agit aussi de **multiplier les canaux d'informations et de formation** permettant de toucher une diversité de publics et de profils d'éleveurs. **L'importance de l'appui du vétérinaire de proximité** est à souligner : cet acteur doit être au cœur de la transmission de l'information et la diffusion des normes sanitaires. Dans le même temps, la gestion des MIA peut également requérir des leviers réglementaires de la part des autorités publiques.

Ainsi, **l'État peut concilier obligation et incitation** (Scott et al. 2015), **pouvoir réglementaire et incitation économique**. Cette conciliation peut renvoyer à un contrôle réglementé des transferts d'animaux et de l'accès au marché, alors assorti d'obligations de tests à réaliser sur les animaux et de certifications accordées aux éleveurs (Little 2019 ; Hodge et al. 2020) – la possibilité de transferts d'animaux pouvant constituer une motivation économique centrale favorisant le suivi de mesures de gestion par les éleveurs (Vernon et al. 2012).

- Facteurs économiques

Dans la littérature sur les MIA, l'applicabilité des mesures de gestion est analysée : i) **au niveau micro avec des analyses de comportement des différents acteurs** de la filière d'élevage concernée par le problème et ; ii) **au niveau méso ou macro avec des analyses à l'échelle d'une filière, d'un pays ou d'une zone géographique donnée**. Les approches utilisées sont également différentes selon la nature de l'application « volontaire » ou « obligatoire » des mesures de gestion (en particulier dans le cadre de maladies réglementées pour lesquelles les acteurs doivent suivre des règles prédéfinies).

A l'échelle des acteurs, les facteurs économiques à prendre en compte dans la mise en place de mesures de gestion sont ceux pouvant jouer sur la rentabilité de l'activité d'élevage, ou sur le niveau d'utilité³⁹ dans le cas particulier des animaux de compagnie (Rat-Aspert et al. 2010). Dans le cas d'une mesure volontaire, le choix de sa mise en place est individuel même si l'efficacité de la mesure peut dépendre de son application collective (Mendes et al. 2020). La littérature sur les MIA fournit deux cadres d'analyse pour étudier la relation entre les facteurs économiques et le choix ou la décision des acteurs de mettre en place des mesures de gestion : a) des analyses basées sur un modèle/arbre de décision et b) des analyses du consentement des acteurs à payer l'application de la mesure en question.

Le modèle de décision prend en compte la probabilité d'être affecté par le problème en question et le bénéfice que procure la mise en place de la mesure de gestion (Aspert et al. 2010). Se basant sur l'hypothèse de rationalité des acteurs économiques, ce modèle suppose qu'une mesure de gestion n'est susceptible d'être mise en place que si les pertes que pourrait occasionner le problème sont supérieures au coût de mise en place de la mesure pour l'acteur concerné.

L'analyse de consentement à payer (CAP) est couramment utilisée pour évaluer la volonté d'un groupe d'acteurs d'accepter le changement. Dans le cas des MIA, le CAP représente ce qu'un acteur (par exemple ici l'éleveur ou le propriétaire) est prêt à dépenser pour protéger ou garantir la continuité de son activité économique (Ugochukwu et al. 2019), ou pour continuer à bénéficier du bien-être que lui procure par exemple la présence de son animal de compagnie. Se basant sur l'hypothèse de rationalité économique, les acteurs ne choisiront de mettre en place une mesure de protection (de biosécurité par exemple) que si le coût de mise en place est inférieur à leur CAP. En d'autres mots, les acteurs concernés n'appliqueront une mesure de gestion volontairement que si celle-ci permet d'éviter des pertes de bien-être dans le cas des animaux de compagnie ou de productivité dans le cas de l'élevage.

³⁹ Ici, utilité désigne la satisfaction non monétaire ou le bien-être que procure un animal de compagnie à son propriétaire. Contrairement à la notion de rentabilité (quantifiable), il s'agit de jugements qualitatifs étant donné que les goûts et les désirs individuels sont différents.

Les études à l'échelle des acteurs montrent que l'applicabilité des mesures de gestion dépend des facteurs ayant un impact (positif ou négatif) sur le revenu de l'activité, la situation économique ou le bien-être de l'acteur en question. Les principaux facteurs mentionnés dans la littérature sur les MIA sont principalement : i) **les coûts de mise en place de la mesure** y compris les temps de travail supplémentaire nécessaires (Ugochukwu et al. 2019) ; et ii) **l'efficacité de la mesure** en termes de réduction des pertes économiques (Benett et al. 2012) ou de préservation du bien-être dans le cas d'animaux de compagnie. D'un point de vue purement économique, il est donc important d'avoir des mesures de gestion très efficaces pour faire face au problème et peu coûteuses pour favoriser leur mise en place.

Au niveau collectif, les analyses à travers des études d'impact global permettent d'établir un niveau « d'acceptabilité sociale » d'une mesure de gestion étant donné les coûts de sa mise en place et les bénéfices qu'elle peut engendrer pour la société. Sur la base d'une revue de littérature, Otter et al. (2018) identifient différentes catégories de coûts qu'il convient de considérer dans l'évaluation économique d'une stratégie de contrôle ou de gestion de ce type de problème. Ces catégories englobent les coûts de contrôle gouvernemental en termes de dépenses publiques, les coûts pour les éleveurs et les acteurs économiques directement touchés par le problème et les coûts pour les acteurs indirectement impactés par les restrictions liées à la mise en place de la mesure de gestion (Dessler et al. 2010). Considérant ces différents types de coûts, une mesure de gestion peut être considérée applicable si les coûts qu'elle impliquerait n'excèdent pas les bénéfices pour la filière ou pour la société en général.

Toutefois, même si l'applicabilité d'une mesure tenant compte du ratio coût/bénéfice est démontrée, d'autres contraintes économiques à l'échelle d'un pays ou d'une zone peuvent jouer sur son applicabilité. En effet, la mise en place et l'efficacité d'une mesure de gestion nécessitent parfois des ressources ou moyens économiques difficilement mobilisables en fonction du contexte socio-économique (Pavade et al. 2011)⁴⁰. Les ressources pouvant être allouées au contrôle ou la gestion du problème au niveau d'un pays ou d'une région géographique donnée peuvent être également considérées comme un facteur d'applicabilité des mesures de gestion (Roche et al. 2014).

- Facteurs organisationnels et professionnels

Différents articles font référence aux interactions entre les éleveurs et leurs environnements, que ce soient leurs pairs ou l'encadrement sanitaire et technique (Doidge et al. 2019, Ebata et al. 2020, Grear et al. 2014). Ainsi, ces interactions peuvent jouer à la fois de manière positive, et encourager l'adoption d'une mesure (ici jouer positivement le levier de la réputation des éleveurs), mais également être objets de rejet.

Par rapport à la taille du corpus, un nombre relativement limité d'articles aborde directement cette catégorie de facteurs. Ceux-ci renvoient principalement à l'influence que diverses organisations font peser sur les pratiques et les représentations des acteurs. Il peut s'agir d'organisations économiques comme les coopératives, groupements de producteurs, industriels ou cabinets vétérinaires ; d'organisations professionnelles comme les syndicats ou les associations professionnelles ; d'organisations techniques comme les Chambres d'agriculture, les instituts techniques, les groupements techniques vétérinaires ou les groupements de défense sanitaire. Ces organisations peuvent influencer les pratiques et les représentations des acteurs par l'intermédiaire des normes qu'elles diffusent, qu'il s'agisse de normes techniques et marchandes comme les labels ou cahiers des charges ; de normes professionnelles comme les guides de bonnes pratiques par exemple ; ou de contrats liant les producteurs et des entreprises.

Certains travaux s'intéressent plus spécifiquement au fonctionnement des cabinets vétérinaires et aux effets de la culture professionnelle des praticiens sur les pratiques sanitaires en élevage. Ils montrent comment

⁴⁰ Pavade et al. (2011) ont montré que les pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) ont une meilleure capacité pour contrôler et éradiquer certaines MIA comme l'influenza aviaire hautement pathogène.

les conditions de travail ou le modèle économique de ces organisations peuvent impacter l'activité, comme le déroulement des visites d'élevage, la prescription ou encore la réalisation des tests de dépistage (Mendez et al. 2014 ; Fortané et al. 2015 ; Helliwell et al. 2019). Certains résultats font écho à ceux concernant le niveau des facteurs cognitifs et individuels en montrant comment la confiance entre les acteurs de la santé animale (éleveurs, vétérinaires, techniciens) est en partie déterminée par les liens techniques et contractuels qui les unissent (Shortall et al. 2018 ; Adam et al. 2017 ; Hobson-West et al. 2020). Cela étaye également l'idée que l'expérience des pratiques et le sens que les acteurs leur attribuent est souvent lié aux logiques collectives précitées et au fonctionnement des organisations qui les encadrent. Dans cette lignée, Wolf et al. (2019) montrent que **l'observance des pratiques de biosécurité par les éleveurs** est liée à des formes de pression par les pairs, mais aussi à **la qualité et la disponibilité des services sanitaires** auxquelles ils ont accès. Enfin, Urner et al. (2020) et Stončiūtė et al. (2021) montrent que la mise en œuvre des mesures de gestion, et donc leur efficacité, est dépendante de **la cohérence entre ces mesures de gestion et les perceptions que les acteurs s'en font** : il doit exister un accord entre les politiques publiques et l'identité et les pratiques du groupe social chargé de leur mise en œuvre, comme dans le cas des chasseurs dans le cadre de la surveillance de la peste porcine africaine.

- Facteurs infrastructurels

Les facteurs infrastructurels (structures des filières agroalimentaires, mouvements d'animaux, systèmes d'élevage, etc.) ne font souvent pas l'objet de recherches spécifiques dans le cadre des mesures de gestion, mais sont souvent discutés dans les travaux de recherche inclus dans cette revue. De la littérature sélectionnée, il est intéressant de reclasser les facteurs infrastructurels en fonction de trois niveaux d'analyse : i) l'unité d'élevage, où le preneur de décision est l'éleveur ; ii) le secteur, qui consiste en un agrégat de professionnels (éleveurs, aval de la production) et ; iii) l'échelon de la mise en place de mesures collectives, qui se superpose avec un territoire préalablement défini (département, région, pays ou groupe de pays), ou défini en fonction de la stratégie de contrôle.

Au niveau de l'unité d'élevage, dans beaucoup de publications retenues, l'applicabilité de mesures de gestion est étudiée principalement à travers des **facteurs de risque, variant évidemment en fonction des types de production et des espèces**. A titre d'exemple, Hodge et al. (2020) évoquent une plus grande sensibilité à certaines MIA de certaines races de vaches croisées dans des élevages intensifs. L'éleveur, à la fois facteur de risque et preneur de décision dans le cadre du contrôle des maladies, a bien évidemment un rôle clé sur les autres facteurs de risque. Néanmoins, Ebata et al. (2020) décrivent que les **mesures visant à contrôler un problème (par exemple une MIA) en se focalisant sur l'élevage et les éleveurs – et ainsi, les seuls facteurs sociocognitifs individuelles, ne sont pas suffisantes. En effet, les éleveurs subissent des contraintes systémiques (production, rendements, etc.) qui peuvent par exemple expliquer un comportement risqué.**

Différents travaux portent également sur **l'organisation des filières agro-alimentaires**. Ils mettent en évidence le fait que la **structure de ces filières (intégration verticale versus indépendance et autonomie des exploitations) a un impact fort sur les pratiques d'élevage et les pratiques sanitaires et, en conséquence, sur l'émergence et la gestion d'un certain nombre de risques sanitaires**. Delpont et al. (2018) établissent ainsi un lien entre des clusters de pratiques en matière de biosécurité et des modes d'organisation de la production dans la filière avicole (canard). L'opposition principale sépare les gros élevages, intégrés à des chaînes d'amont et d'aval, des petits élevages indépendants (que ce soit pour les intrants ou la commercialisation) : **les premiers suivraient davantage les recommandations officielles sur les bonnes pratiques de biosécurité que les seconds.**

Mather et al. (2011) proposent une analyse critique de ce type de résultats. Ils s'intéressent à la façon dont les pratiques de biosécurité se sont transformées dans le temps, en lien avec une crise (Influenza Aviaire Hautement Pathogène) et les transformations concomitantes d'une filière d'élevage. Les pratiques de

biosécurité varient en lien avec le mode d'organisation sociotechnique et socioéconomique des acteurs (types d'élevage, intégration ou indépendance, etc.), mais aussi les stratégies de commercialisation (circuits courts locaux *versus* marchés internationaux) et le fonctionnement des services vétérinaires (centralisés et étatiques *versus* locaux et privés). Cet article critique la vision univoque des « **bonnes pratiques** », **plutôt ajustée à l'agriculture industrielle et commerciale**, alors que les petits élevages, avec leurs pratiques spécifiques, n'ont en réalité pas été plus touchés par la crise d'influenza, rejoignant ainsi des travaux menés dans d'autres contextes géographiques (Figuié et *al.* 2013). D'après les auteurs, la gestion de crise peut amener à une **standardisation des productions**, au détriment des petits élevages indépendants et d'une certaine vision de l'agriculture. Les auteurs recommandent ainsi d'établir des normes et des bonnes pratiques de biosécurité qui soient adaptées à des modes de production différents afin de maintenir une diversité agricole. Patterson et *al.* (2016) identifient quant à eux des **facteurs de risque qui seraient plutôt inhérents à une organisation intégrée et industrielle de la production agricole** : des phénomènes de circulation accrue des animaux ou des produits animaux entre les opérateurs de ces filières favorisent la propagation du problème (transmission des agents de maladies par exemple). Ils identifient ainsi différents types de flux : circulation des animaux entre sites de production dans les pratiques d'allotement (naissances vers engraisseurs, maternité collective, etc.), déplacement des équipes de vaccination, circulation des animaux et des camions vers l'abattoir, circulation des employés sur le ou les site(s) de production. Ils montrent ainsi qu'il existe des risques inhérents à la structure des filières industrielles où règne une forte division du travail pour maximiser la productivité et/ou la rentabilité.

D'autres leviers infrastructurels de succès ou échec de stratégies de contrôle sont identifiables. Ainsi, **l'importance des infrastructures d'élevage et de la possibilité d'espaces dans et entre les fermes** en cas de besoin d'isolement d'animaux est un déterminant clé de la régulation des problèmes telles que les MIA (Hodge et *al.* 2020). **De même**, appliquée à la filière bovine, Vernon et *al.* (2012) ont démontré **l'importance cruciale de la réduction des mouvements de bovins** pour réguler la propagation des infections enzootiques. Par ailleurs, **l'existence d'un réseau de compétences pour la surveillance passive et active, qui est assurée par les éleveurs et les vétérinaires, est majeure**. Dans le même temps, la performance de la surveillance est contrainte par **les disponibilités et capacités d'infrastructures de laboratoires** pouvant répondre à des besoins de diagnostic et dépistage (Shulpin et *al.* 2018). Soulignant là aussi l'importance de la confiance/défiance dans la mise en oeuvre de mesures de gestion, un exemple d'échec de mise en place d'interdiction de transport a par exemple été relié à la défiance des services vétérinaires au niveau régional. La **question de la décentralisation de ces services** est d'ailleurs évoquée par Mather et *al.* (2011) comme un facteur majeur de disruption d'un modèle national ou global établi de contrôle des MIA.

6.2.2.3 Limites de la revue de littérature sur la gestion des MIA et enjeux de transposition au contexte de l'antibiorésistance

Réfléchir *a priori* à l'applicabilité de mesures de gestion avant de les concevoir et les mettre en place est nécessaire. Prendre une décision, quand bien même elle s'appuierait sur des connaissances scientifiques et techniques établies et non controversées mais sans s'interroger sur les conditions de sa mise en oeuvre, revient à fortement hypothéquer son application. S'il existe des dispositifs d'action publique visant à co-construire les mesures de gestion et la décision publique entre gouvernants et gouvernés, les éléments présentés ci-dessous visent *a minima* à identifier une série de points à prendre en compte dans le processus de décision.

La revue de littérature sur les MIA a mis en évidence un certain nombre de facteurs importants à considérer en termes de conditions de mise en oeuvre de mesures de gestion. Il faut toutefois garder à l'esprit certaines limites propres à cette revue.

D'autres exemples de facteurs d'applicabilité non renseignés par les publications étudiées peuvent être suggérés. Ainsi, en termes sociocognitifs, les représentations des éleveurs et leur implication dans la mise en œuvre de mesures de gestion peuvent notamment être influencées par leurs parcours socioprofessionnels, agricoles comme non agricoles. De même, il peut exister des enjeux voire barrières juridiques associés à la mise en œuvre de mesures de gestion – en considérant par exemple l'existence de réglementations différentes voire divergentes, en termes d'échelles ou de secteurs.

Par ailleurs, certaines études ici recensées ciblent une filière d'élevage en particulier. Les conclusions qui en ressortent ne sont pas nécessairement généralisables à toutes les filières qui présentent chacune des spécificités. De même, ces travaux couvrent très peu des situations concernant des animaux de compagnie. Plus largement, la transposition des résultats de cette revue de littérature au contexte de l'antibiorésistance a ses limites. En effet, cette revue de littérature a été menée à partir de travaux portant sur la gestion des MIA. Même si des résultats sont transposables au problème de l'antibiorésistance car des acteurs et mesures concernés sont communs, cette transposition n'est pas absolue. En effet, le problème de l'antibiorésistance diffère sur de nombreux points de celui des MIA. Par exemple, contrairement aux MIA, l'antibiorésistance n'implique que rarement des pertes directes (mort de l'animal) pour l'éleveur ou le propriétaire d'animaux de compagnie, ce qui peut rendre encore plus difficile l'application de nombreuses mesures de gestion, quel que soit le facteur d'applicabilité considéré. De même, les besoins en infrastructures et en coordination pour faire face au problème seront différents selon qu'il s'agit d'une MIA ou un problème d'antibiorésistance. Par conséquent, l'interprétation des résultats de cette revue de littérature doit être adaptée au contexte de l'antibiorésistance.

De plus, il faut rappeler que la revue de littérature sur laquelle cette analyse est basée comporte elle-même quelques biais par rapport à la question initialement posée : les travaux existants concernent principalement des situations d'élevage, et seulement dans une moindre mesure la propriété d'animaux de compagnie et de transformation/distribution de denrées alimentaires d'origine animale. En particulier, le problème de l'antibiorésistance chez les animaux de compagnie est tout aussi important à considérer étant donné le relais de transmission potentiel que ces animaux peuvent représenter, leur proximité avec les humains et les difficultés pour mettre en place des mesures de gestion efficaces.

Enfin, plusieurs limites méthodologiques s'opposent à l'affinage de la présente réflexion, notamment mesure par mesure. Tout d'abord, les éléments de contexte et de conjoncture des différentes filières animales se révèlent trop variables et trop évolutifs pour pouvoir sélectionner/préciser des mesures de gestion considérant les facteurs d'applicabilité évoqués. Les facteurs présentés ici ont donc un degré de généralité ou d'universalisme assumé, mais il convient de réfléchir à leur déclinaison en fonction de contextes spécifiques où le problème de l'antibiorésistance aurait été identifié. L'élucubration à dire d'experts aurait pu constituer une méthodologie à même de commencer à affiner ces critères et de les décliner en fonction de grandes caractéristiques contextuelles (type de filière, situation d'urgence ou non, etc.). Cependant, il n'a pas été possible de mettre en œuvre une telle méthode pour hiérarchiser les mesures de gestion au vu du temps imparti pour l'instruction de la présente saisine.

6.2.2.4 Articulation des facteurs d'applicabilité des mesures de gestion de l'antibiorésistance

Les différents facteurs présentés dans les sections précédentes sont pour certains interdépendants et ne peuvent pas être considérés seuls dans l'analyse de l'applicabilité d'une mesure de gestion. Plusieurs publications renseignent l'importance du **croisement des dimensions individuelles, sociopolitiques, économiques, organisationnelles et infrastructurelles** dans la gestion des MIA (Little 2019 ; Mather et al. 2011). Dans le cas de l'antibiorésistance également, il apparaît que l'efficacité sanitaire des mesures de gestion dépend de la prise en compte de l'ensemble de ces dimensions dans la conception et la mise en

œuvre desdites mesures. Par conséquent, l'influence d'un facteur peut être modérée ou accentuée par sa liaison avec d'autres facteurs se trouvant dans d'autres catégories.

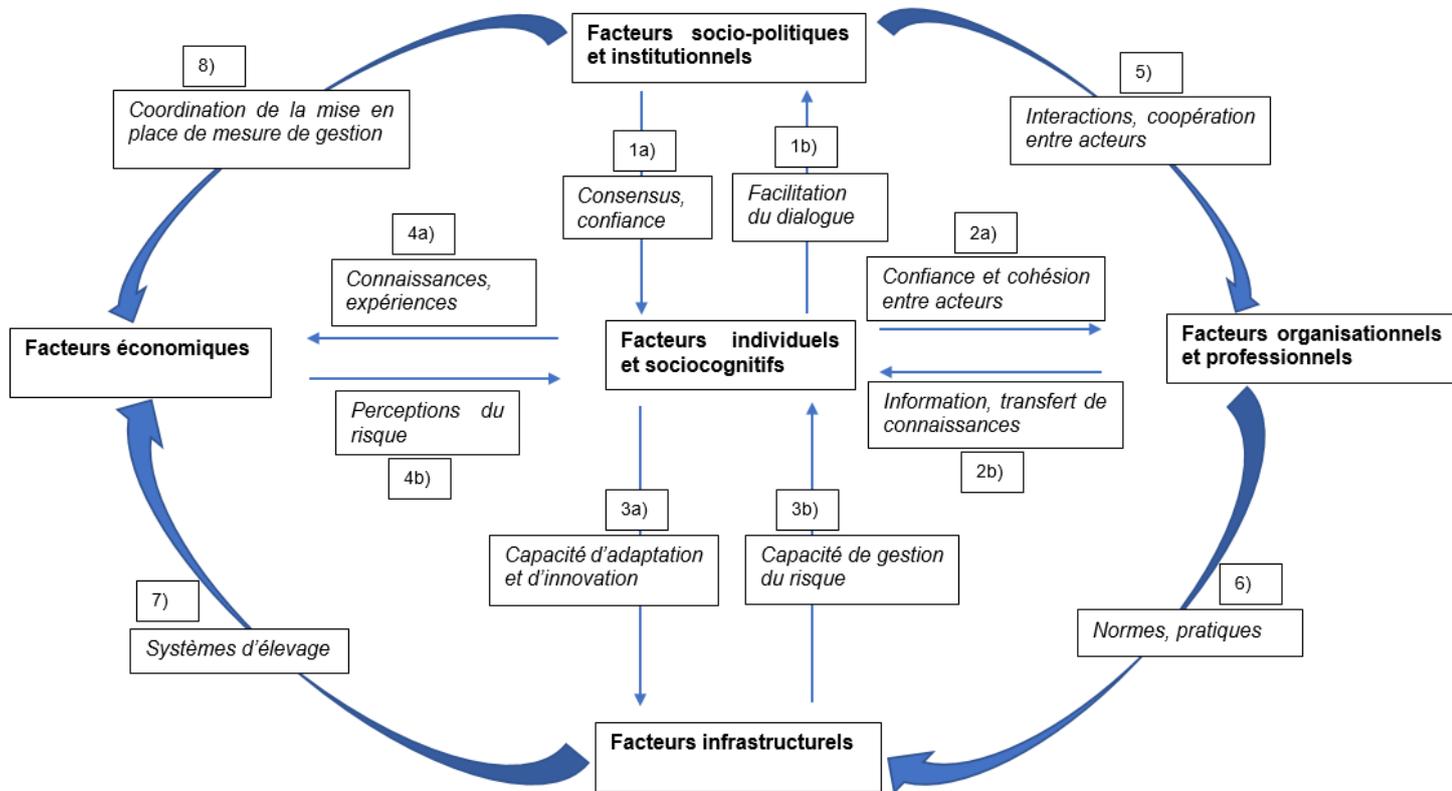


Figure 16 : Schéma conceptuel de l'articulation entre les différentes catégories de facteurs d'applicabilité de mesures de gestion dans la cadre du contrôle de l'antibiorésistance.

Note : Les grandes catégories de facteurs sont en gras ; les flèches indiquent le sens des liaisons entre les grandes catégories de facteurs ; chaque numérotation (ex : 1a , 1b, 2a, 2b) identifie des indicateurs (en italique) par lesquels les facteurs peuvent influencer d'autres. Les interactions entre groupes de facteurs se lisent dans le sens des flèches : par exemple les facteurs socio-politiques influencent les facteurs individuels sociocognitifs à travers le consensus dans le débat sur le problème de l'antibiorésistance ou la confiance des acteurs dans les mesures de gestion (1a) et ; les facteurs socio-politiques peuvent être impactés par les facteurs individuels et sociocognitifs à travers la facilitation du dialogue (1b).

La Figure 16 présente quelques exemples de liens/interactions entre les différentes catégories de facteurs d'applicabilité des mesures de gestion à considérer pour le contrôle de l'antibiorésistance. Sur la base de la littérature, on peut y distinguer différents flux de liaison ou d'interdépendance entre les facteurs⁴¹ :

- 1) Une communication au fait du “terrain de réception” et coordonnée par les pouvoirs publics peut lever des doutes des parties prenantes quant à l'efficacité ou aux conséquences économiques de mesures de gestion. Cependant, les caractéristiques des parties prenantes peuvent rendre plus ou moins faciles les interactions avec les pouvoirs publics. A cet égard, ces interactions ne doivent pas se réduire à une communication descendante. Elles doivent pouvoir inclure l'expression des intérêts des différentes parties prenantes et la prise en compte de leurs contributions dans la conception des mesures de gestion.

⁴¹ Cette liste de flux de liaison sur le schéma n'est pas exhaustive. Les flux présentés sur le schéma sont des exemples pour illustrer l'articulation entre les facteurs d'applicabilité des mesures de gestion en antibiorésistance sur la base de la littérature en maladies infectieuses animales.

- 2) Au niveau des parties prenantes, la fluidité dans la circulation de l'information à travers des réseaux organisationnels et la coordination sont nécessaires pour assurer la mise en place efficace d'une mesure de gestion. Toutefois, la capacité à interagir/échanger entre différents groupes d'acteurs dépend d'un ensemble de caractéristiques (expériences, compétences, savoirs et ressources) propres à chaque type d'acteurs, différentes et inégalement distribuées entre eux, et aux rapports (confiance/méfiance ; compétition/partenariat ; rapports de force, etc.) pouvant exister entre eux.
- 3) La performance d'une mesure de gestion, dépendante de la disponibilité et de la capacité d'infrastructures, influence la perception du risque des acteurs. La performance peut dépendre également de la capacité d'adaptation et d'innovation pour normaliser les infrastructures dans le cadre de la mise en place d'une mesure.
- 4) Le niveau de connaissance et d'expérience des acteurs influence leur habilité à mettre en place une mesure de gestion efficacement et à réduire les coûts. Les coûts et les bénéfices attendus d'une mesure de gestion impactent en retour la perception du risque par les acteurs, alors plus ou moins favorables à la mise en place de la mesure.
- 5) La réussite d'une mesure de gestion peut dépendre de la capacité des pouvoirs publics à impliquer l'ensemble des parties prenantes dans sa mise en place et son suivi. Cette implication est d'autant plus facile que le secteur concerné est bien structuré et organisé.
- 6) La situation organisationnelle et professionnelle peut faciliter ou rendre difficiles les changements de pratiques pour une mise aux normes de la filière d'élevage (adaptation des infrastructures) dans le cadre de la gestion d'un problème sanitaire.
- 7) La capacité de la filière d'élevage/agroalimentaire à absorber les coûts de mise en place d'une mesure est fortement liée aux systèmes de production et du développement infrastructurel.
- 8) Les pouvoirs publics peuvent agir sur les coûts de mise en place d'une mesure de gestion d'une part par des aides financières et, d'autre part, en assurant une bonne coordination entre les différents acteurs impliqués dans l'application de la mesure.

Au total, il est recommandé au décideur de prendre en compte les cinq facteurs d'applicabilité des mesures de gestion identifiés dans la partie 6.2.2.2 lorsqu'il sera amené à définir une mesure. Dit autrement, ce n'est pas uniquement l'acceptabilité du risque qu'il faut prendre en compte dans le processus de décision publique, mais plus largement l'applicabilité de la mesure de gestion dans toutes ses dimensions.

6.3 Options de gestion mobilisables pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques

Les options de gestion mobilisables proposées par le GT visent à réduire l'exposition humaine à des bactéries résistantes à partir du secteur animal (animaux de production et de compagnie) et des différents compartiments de la chaîne alimentaire (élevage, abattoir, transformation et distribution). Comme précisé dans la partie 5.2.2 du rapport, deux voies d'exposition majeures à des bactéries possédant des gènes de résistance aux antibiotiques ont été prises en compte dans le cadre de cette saisine :

- l'exposition par voie alimentaire à travers la consommation de denrées alimentaires (produites localement ou importées) présentant directement ou indirectement une contamination d'origine animale ;

- l'exposition par contact direct avec les animaux de production (exposition professionnelle des éleveurs, vétérinaires, etc.), de compagnie (exposition des propriétaires, vétérinaires, toiletteurs, etc.) et les produits d'origine animale tout au long de la chaîne alimentaire (exposition professionnelle des personnels d'abattoir, de la transformation et de la distribution).

Dans la suite de cette partie, plusieurs options de gestion sont proposées pour les couples hautement prioritaires et les couples prioritaires. Parmi ces différentes options, l'application des mesures de biosécurité dans les élevages et le respect des règles de bonnes pratiques d'hygiène au niveau des foyers, des cliniques vétérinaires mais également tout au long de la chaîne alimentaire sont autant de facteurs qui permettent de maîtriser les risques d'introduction et de diffusion des bactéries pathogènes chez les animaux de production et/ou de compagnie. Par conséquent, ces facteurs contribuent à réduire la dissémination des bactéries résistantes et/ou des déterminants génétiques de la résistance (Mallioris *et al.* 2022) depuis l'animal vers les humains.

Concernant les mesures de biosécurité, le GT souligne qu'elles doivent être proportionnées aux risques identifiés et adaptées aux pratiques d'élevage de l'exploitation. On peut ainsi distinguer :

- les mesures de biosécurité interne : elles ont pour objectif de limiter la diffusion et de diminuer la pression d'infection d'un agent pathogène déjà présent dans un élevage. On peut citer à titre d'exemple l'isolement des animaux porteurs d'une bactérie résistante et/ou l'isolement de l'élevage, les opérations de nettoyage-désinfection, le vide sanitaire dans les bâtiments, la gestion des effluents d'élevage, la gestion de l'équarrissage, etc ;
- les mesures de biosécurité externe : elles visent à empêcher et/ou à limiter l'introduction d'un nouvel agent pathogène dans un élevage. On peut citer à titre exemple, la mise en quarantaine des animaux introduits, le nettoyage et la désinfection des véhicules et du matériel, la pose d'un pédiluve et le changement de bottes/vêtements pour entrer en zone d'élevage, l'isolement vis-à-vis du voisinage et de la faune sauvage par des clôtures, la lutte contre les nuisibles, etc.

6.3.1 Couples hautement prioritaires

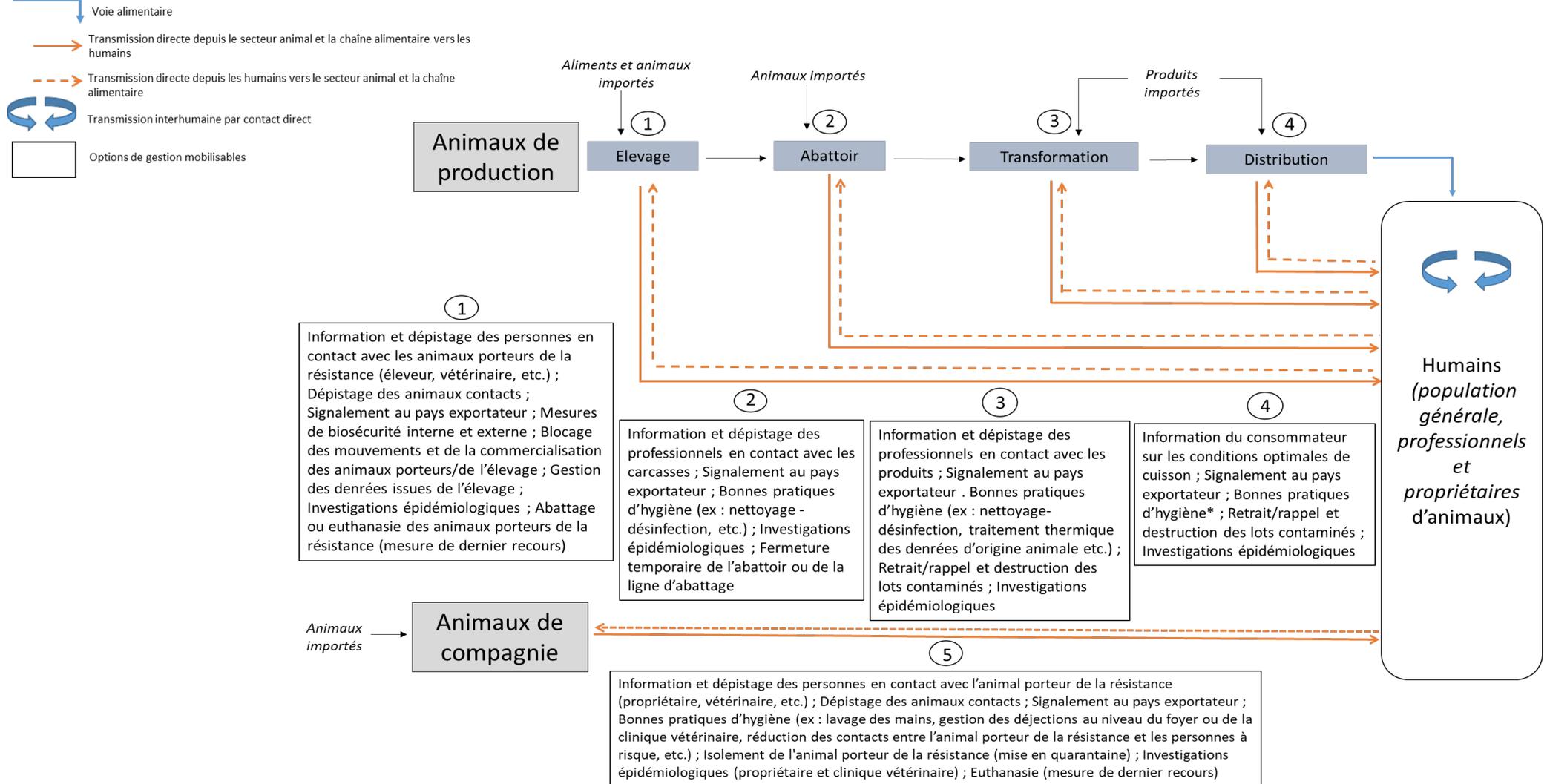
6.3.1.1 Enterobacterales/carbapénèmes

Parmi les couples hautement prioritaires, le couple Enterobacterales/carbapénèmes se distingue notamment par le large éventail des options de gestion mobilisables proposées. Cela se justifie par le fait qu'il s'agit d'un couple qui occupe le premier rang de la hiérarchisation, avec un indice de criticité élevé, attestant de la haute importance qui doit être accordée à cette résistance et parce qu'un grand nombre de genres et espèces de bactéries sont incluses dans le groupe des Enterobacterales. Bien que l'usage des carbapénèmes soit interdit en médecine vétérinaire et que la résistance aux carbapénèmes soit encore très rare en France chez l'animal, la localisation plasmidique des gènes codant ces β -lactamases et le large spectre d'hôtes bactériens de certains de ces plasmides leur confère une grande capacité de dissémination. De plus, ces carbapénémases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques, la multirésistance obtenue pouvant entraîner une limitation des choix thérapeutiques, voire conduire à une impasse thérapeutique. La présence de carbapénémases chez des souches multirésistantes est d'autant plus problématique que les carbapénèmes sont souvent utilisés chez les humains en dernier recours dans le traitement de nombreuses infections nosocomiales.

De manière générale, le GT considère que les options de gestion mobilisables proposées pour ce couple englobent un large panel de mesures qui serviront de base de déclinaison à l'ensemble des autres couples, en fonction des dangers et des voies de transmission identifiés dans chaque profil de risque. La présence de ce couple n'a pas encore été rapportée chez les animaux de production ni dans la chaîne alimentaire en France. Certaines mesures proposées sont reconnues radicales (abattages, fermetures temporaires

d'abattoirs, destructions de lots, etc.) et sont présentées dans un contexte où il s'agit d'enrayer l'émergence de ce danger en empêchant toute diffusion du clone résistant à partir de son lieu d'isolement.

Les différentes options de gestion mobilisables chez les animaux de production (y compris dans les différents compartiments de la chaîne alimentaire) et les animaux de compagnie sont présentées dans la Figure 17 :



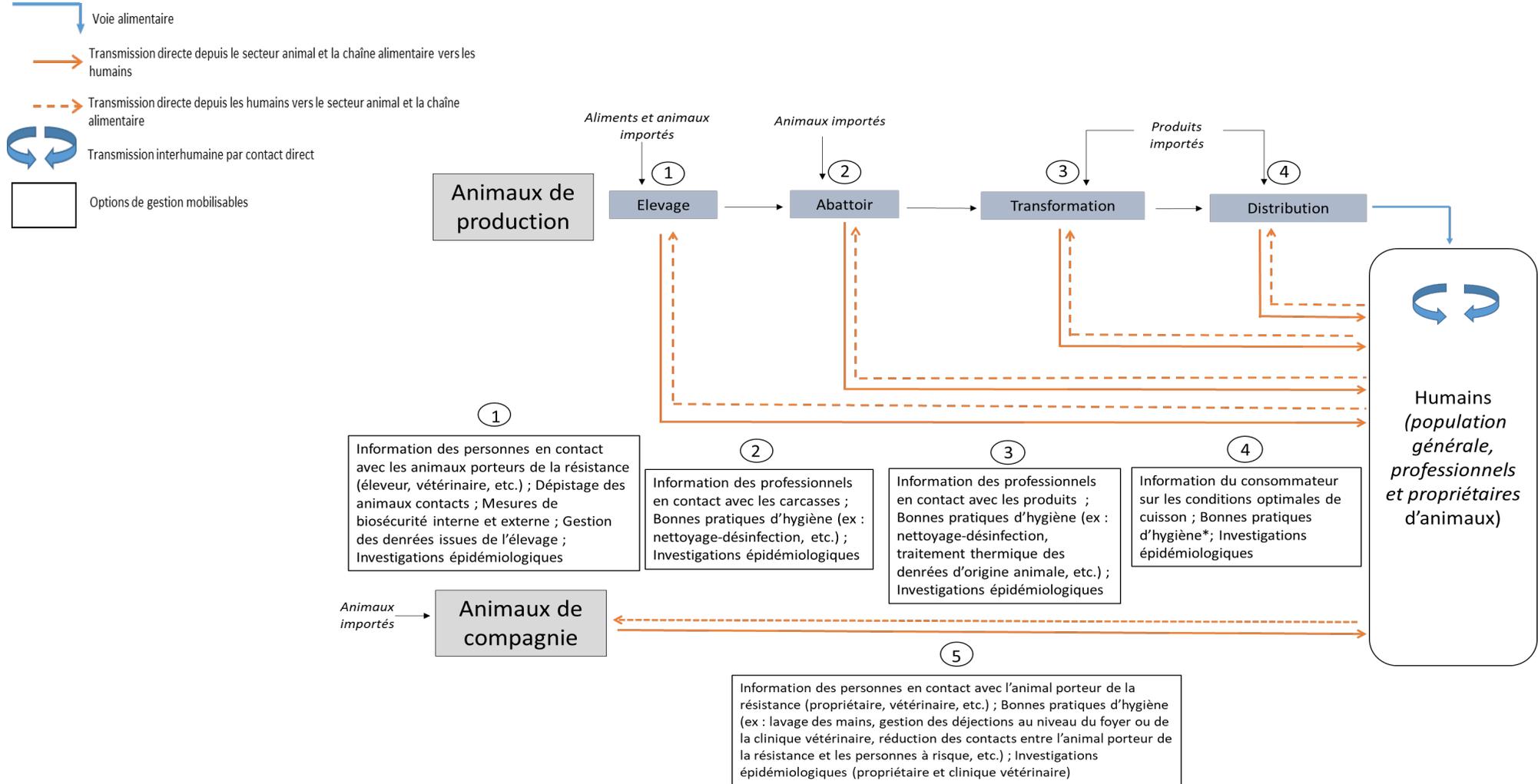
* Cf. fiche hygiène domestique (Anses 2013)

Note : Les différents numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

Figure 17 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'Enterobacteriales/carbapénèmes chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.

6.3.1.2 Enterobacterales/C3-4G, Enterobacterales/fluoroquinolones et Enterobacterales/polymyxines

Bien que faisant partie des couples classés hautement prioritaires, les Enterobacterales résistantes aux C3-4G, aux fluoroquinolones ou aux polymyxines présentent une criticité moindre que les Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes. Par ailleurs, leur présence a déjà été décrite chez les animaux de production, les animaux de compagnie et dans la chaîne alimentaire. Les mesures de gestion mobilisables proposées ne visent donc pas à « bloquer à la source » l'émergence de ces dangers, mais à limiter autant que possible la diffusion environnementale des clones identifiés et leur transmission aux humains. Les options de gestion mobilisables proposées par le GT pour ces trois couples hautement prioritaires sont présentées dans la Figure 18 :



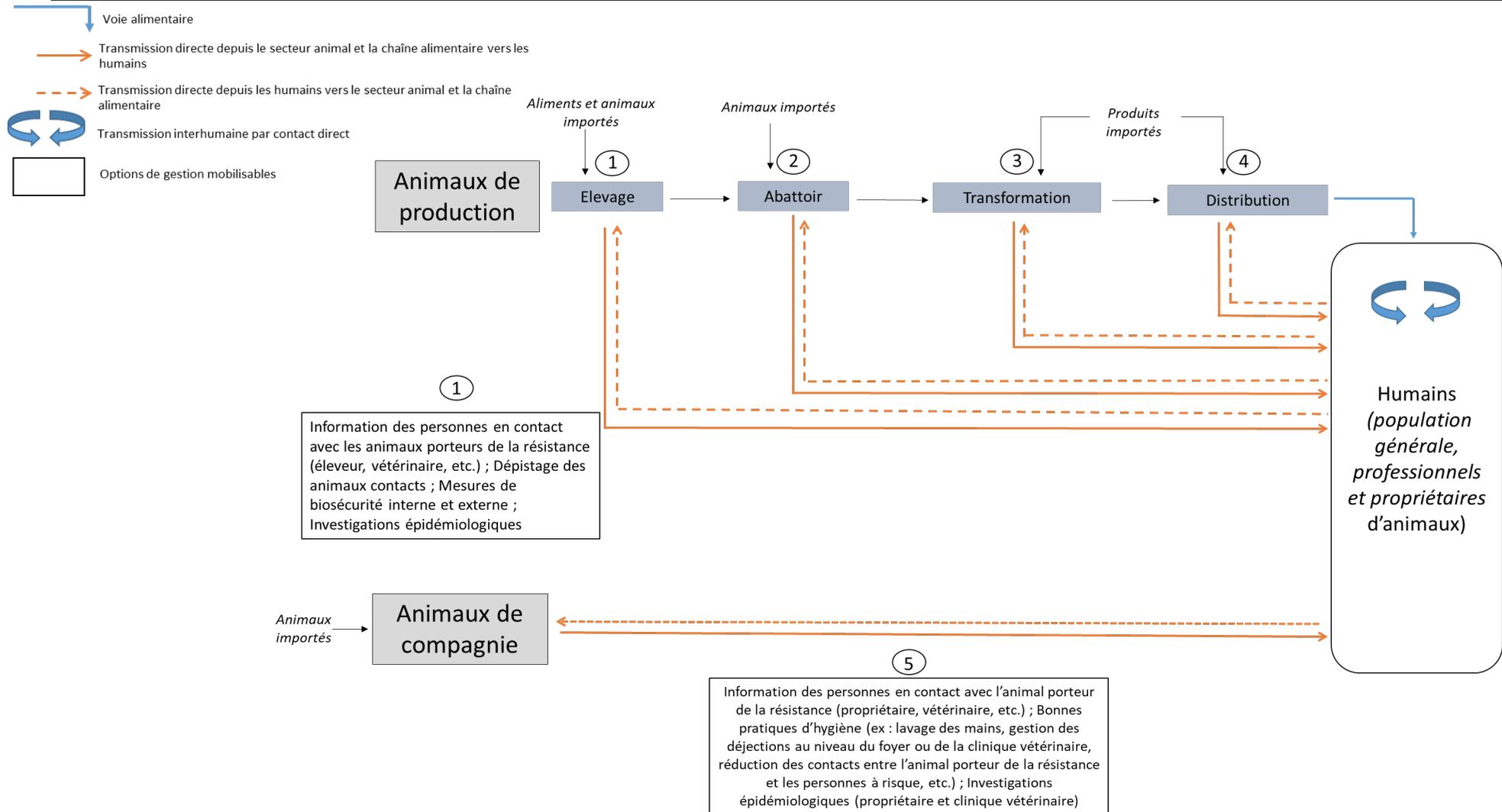
* Cf. fiche hygiène domestique (Anses 2013)

Note : Les différents numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

Figure 18 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement Enterobacterales/C3-4G, Enterobacterales/fluoroquinolones et Enterobacterales/ polymyxines chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.

6.3.1.3 S. aureus/méticilline

Les données du profil de risque pour le couple *Staphylococcus aureus*/méticilline montrent une augmentation en France du portage de souches de SARM au niveau des élevages porcins ainsi que chez les animaux de compagnie, en particulier chez les chiens. La principale voie d'exposition des humains aux SARM est le contact direct avec ces animaux, avec un risque zoonotique accru pour les éleveurs et leurs familles, les vétérinaires et les propriétaires d'animaux de compagnie. Les données du profil de risque montrent également que des souches de SARM isolées chez des animaux de compagnie sont d'origine humaine. Ces animaux joueraient probablement un rôle de porteur transitoire et pourraient être impliqués dans la dissémination et la persistance de SARM dans la population humaine, voire en milieu hospitalier par l'intermédiaire du personnel soignant qui détiendrait un animal de compagnie, porteur sain de SARM. Afin de réduire le risque de diffusion de SARM dans la population humaine, plusieurs options de gestion mobilisables ciblant principalement les élevages des animaux de production et les animaux de compagnie, sont présentées dans la Figure 19 :



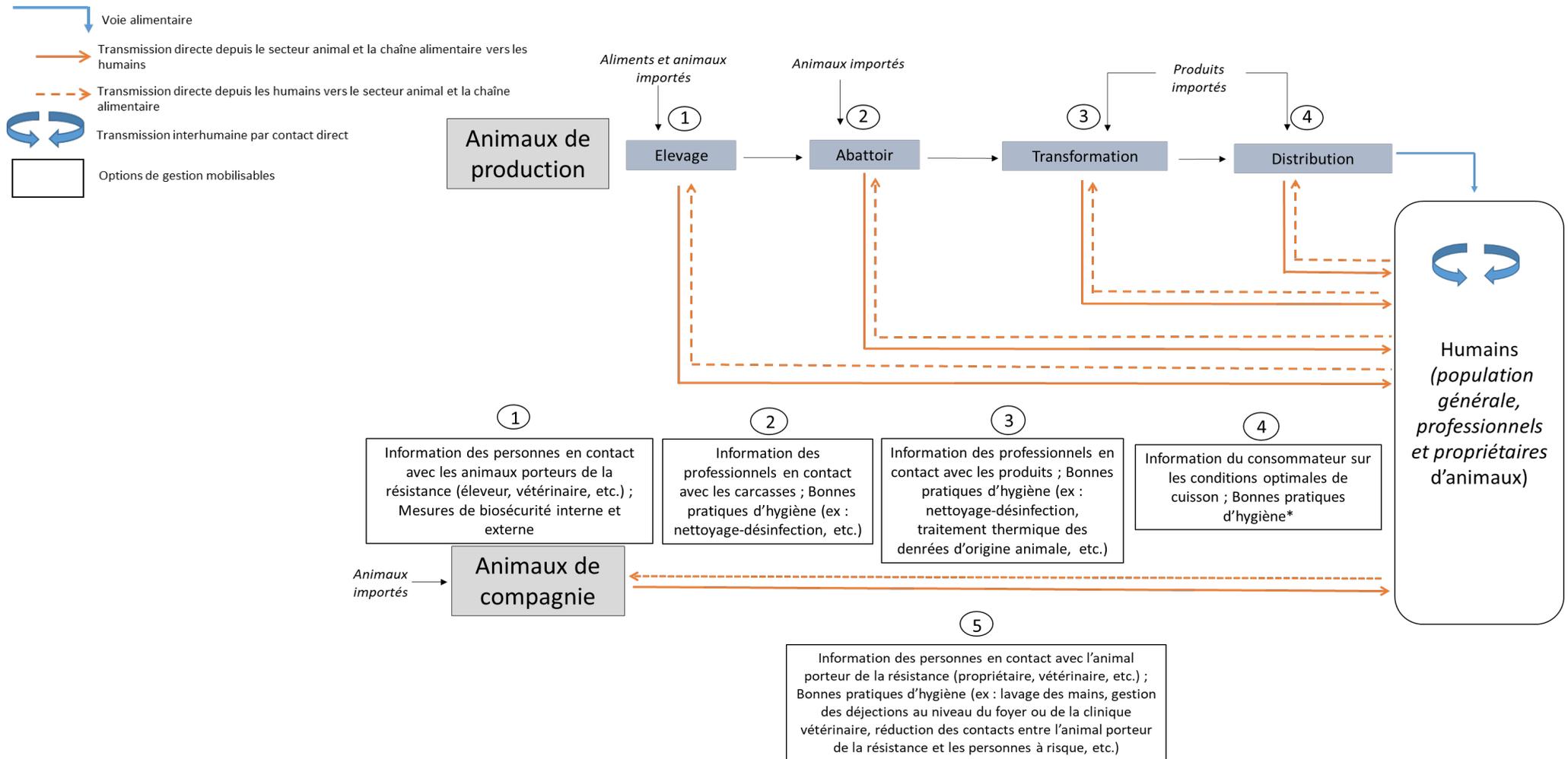
Note : Les différents numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

Figure 19: Options de gestion mobilisables en cas d'isolement de *S. aureus*/mécilline chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.

6.3.2 Couples prioritaires

6.3.2.1 Enterobacterales/aminopénicillines ; Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases ; Enterobacterales/aminoglycosides ; Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases

Ces Enterobacterales résistantes sont isolées régulièrement chez des animaux de production/compagnie et dans la chaîne alimentaire. Compte-tenu de cette situation, les mesures de gestion proposées par le GT dans la Figure 20 ont pour objectif de limiter la diffusion environnementale des clones résistants et de protéger la santé humaine par la mise en œuvre des mesures de biosécurité interne et externe au niveau des élevages ainsi que des bonnes pratiques d'hygiène tout au long de la chaîne alimentaire.



* Cf. fiche hygiène domestique (Anses 2013)

Note : Les différents numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

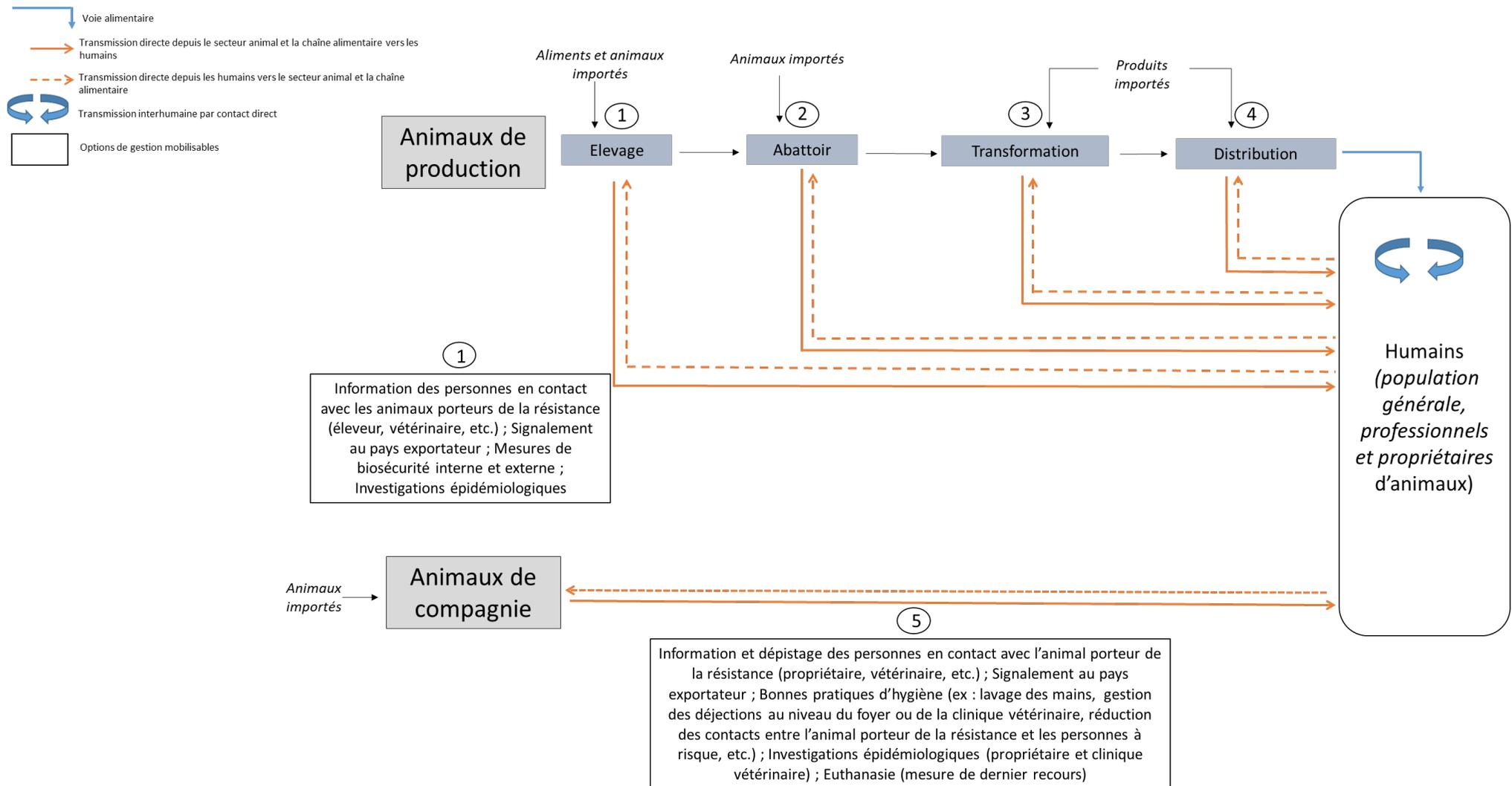
Figure 20 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'Enterobacterales/aminopénicillines, d'Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β-lactamases, d'Enterobacterales/aminoglycosides ou d'Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β-lactamases chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.

6.3.2.2 A. baumannii/carbapénèmes et P. aeruginosa/carbapénèmes

L'analyse des profils de risque relatifs aux couples *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes et *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénèmes montre des données épidémiologiques similaires pour les deux couples : des cas très sporadiques d'infection chez des animaux de production et une fréquence de résistance limitée chez les animaux de compagnie. Chez les humains, la prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* et *P. aeruginosa* est estimée faible à modérée, avec une tendance à la diminution du niveau de résistance. De plus, les infections pour ces deux espèces bactériennes restent limitées aux patients à risque, avec la présence de quelques souches épidémiques multi- voire pan-résistantes, et un risque d'impasse thérapeutique. La principale voie d'exposition aux couples *A. baumannii*/carbapénèmes et *P. aeruginosa*/carbapénèmes est le contact direct avec les animaux domestiques. L'exposition humaine par voie alimentaire semble faible voire anecdotique. Toutefois des données de surveillance de la résistance aux carbapénèmes de ces deux espèces bactériennes chez les animaux de production seraient nécessaires pour évaluer plus précisément le risque.

Finalement le GT souligne que la diffusion chez l'animal de souches épidémiques d'*A. baumannii* ou de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémase et résistantes aux autres familles d'antibiotiques serait le principal risque pour la santé humaine. Une diffusion de large ampleur pourrait se traduire par une transmission depuis les animaux aux humains et entraîner des problèmes de prise en charge en cas d'infection chez les patients immunodéprimés.

Afin de réduire le risque de diffusion de ce type de souches de l'animal aux humains, plusieurs options de gestion mobilisables chez les animaux de production (y compris dans les différents compartiments de la chaîne alimentaire) et les animaux de compagnie sont présentées dans la Figure 21 :



Note : Les différents numéros (1 à 5) indiquent le lieu d'isolement de la bactérie résistante à la famille d'antibiotiques. Les options de gestion mobilisables sont listées de manière exhaustive et ne présument en rien d'une quelconque hiérarchisation.

Figure 21 : Options de gestion mobilisables en cas d'isolement d'*A. baumannii*/carbapénèmes ou de *P. aeruginosa*/carbapénèmes chez les animaux de production (y compris l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution) et chez les animaux de compagnie.

6.4 Acteurs concernés par les options de gestion proposées par le GT

Ces différentes options de gestion peuvent impliquer une diversité d'acteurs en fonction du lieu où la bactérie résistante a été isolée (pour les animaux de production : l'élevage, l'abattoir, la transformation et la distribution ; pour les animaux de compagnie : la sphère domestique, les établissements vétérinaires, etc.). Le Tableau 4: Exemples d'acteurs concernés par la mise en œuvre des options de gestion en fonction du lieu d'isolement de la bactérie résistante ci-dessous propose un panorama permettant d'identifier des acteurs à impliquer potentiellement dans la mise en œuvre de mesures de gestion, en fonction des lieux d'isolement de la bactérie et du type de mesure. **Ce panorama est donné à titre indicatif et n'est pas exhaustif.**

Les principaux acteurs concernés par la mise en œuvre des mesures de gestion sont notamment des professionnels de la santé animale et humaine (vétérinaires, médecins, infirmiers, laboratoires vétérinaires et médicaux, etc.), des épidémiologistes, des directions et personnels de sites (d'abattage, de transformation, etc.), des administrations et des propriétaires d'animaux.

Tableau 4 : Exemples d'acteurs concernés par la mise en œuvre des options de gestion en fonction du lieu d'isolement de la bactérie résistante

Animaux cibles	Compartiment de la chaîne alimentaire	Mesures	Exemples d'acteurs de la mise en œuvre
Animaux de production	Élevage	Information des éleveurs et des vétérinaires en contact avec les animaux porteurs de la résistance	vétérinaires ; organisations professionnelles vétérinaires ; administrations en charge de l'agriculture ; instituts techniques en charge de la santé animale ; Direction Départementale de la Protection des Populations (DDPP)
		Dépistage des animaux et des humains ayant été en contact avec les animaux porteurs de la résistance	vétérinaires ; épidémiologistes ; infirmiers ; médecins ; DDPP ; Agence Régionale de Santé (ARS) ; laboratoires vétérinaires ; laboratoires de biologie médicale
		Mesures de biosécurité interne et externe	vétérinaires ; éleveurs ; personnel d'entretien
		Blocage des mouvements et commercialisation des animaux porteurs/de l'élevage	administrations en charge de l'agriculture, du commerce extérieur et des douanes ; DDPP ; vétérinaires
		Investigations épidémiologiques	épidémiologistes ; vétérinaires
		Gestion des denrées issues de l'élevage	éleveurs ; administrations en charge de l'agriculture et de la santé humaine ; techniciens d'élevage, professionnels acteurs de la chaîne alimentaire
		Abattage ou euthanasie des animaux porteurs de la résistance (mesure de dernier recours)	vétérinaires ; DDPP
	Abattage	Information et dépistage des professionnels en contact avec les carcasses	infirmiers ; médecins ; épidémiologistes , vétérinaires
		Bonnes pratiques d'hygiène (ex : nettoyage et désinfection des locaux, etc.)	direction de site ; personnels d'entretien ; inspecteurs et techniciens vétérinaires
		Investigations épidémiologiques	épidémiologistes ; médecins ; ARS
		Fermeture temporaire de l'abattoir ou de la ligne d'abattage	direction de site ; DDPP ; ARS
	Transformation	Information et dépistage des professionnels en contact avec les produits	infirmiers ; médecins ; direction de site ; ARS administrations en charge du travail

		Bonnes pratiques d'hygiène (ex : nettoyage-désinfection, traitement thermique des denrées d'origine animale etc.)	direction de site ; techniciens ; infirmiers ; médecins	
		Retrait/rappel et destruction des lots contaminés	directions de site ; DDPP ; ARS	
		Investigations épidémiologiques	épidémiologistes ; médecins ; ARS	
	Distribution	Information du consommateur sur les conditions optimales de cuisson	DDPP ; direction de la communication des entreprises	
		Bonnes pratiques d'hygiène	administrations en charge de l'agriculture, de la santé humaine et de l'éducation ; direction de la communication des entreprises ; Anses ; personnels des écoles	
		Retrait/rappel et destruction des lots contaminés	directions de site ; DDPP ; ARS	
		Investigations épidémiologiques	épidémiologistes ; médecins ; DDPP ; ARS ; vétérinaires	
	Animaux de compagnie	-	Information des personnes en contact avec l'animal porteur de la résistance	vétérinaires
			Dépistage des animaux et des humains en contact avec l'animal porteur de la résistance	vétérinaires ; épidémiologistes ; infirmiers ; médecins ; DDPP ; Agence régionale de santé (ARS) ; laboratoires vétérinaires ; laboratoires de biologie médicale
			Bonnes pratiques d'hygiène (lavage des mains, réduction des contacts avec l'animal porteur de la résistance pour les personnes à risque, gestion des déjections, etc.)	propriétaires d'animaux ; vétérinaires
Isolement de l'animal porteur de la résistance			propriétaires d'animaux ; vétérinaires	
Investigations épidémiologiques (propriétaire et clinique vétérinaire)			épidémiologistes ; vétérinaires	
Euthanasie (mesure de dernier recours)			vétérinaires	
Animaux vivants ou denrées alimentaires importés (transversal)		Signalement au pays exportateur	administrations en charge du commerce extérieur	

6.5 Perspectives

Au-delà de la construction d'outils standards de gestion des usages d'antibiotiques à long terme (par exemple, la promotion de l'usage raisonné, l'interdiction réglementaire, la lutte contre les mésusages, etc.), comme cela a pu être fait par pays ou continent à une échelle mondiale pour certaines familles d'antibiotiques telles que les C3G ou la colistine (Rhouma *et al.* 2023), la gestion d'une crise/situation aiguë appelle au contraire des mesures de court terme.

Un exemple peut être ici donné concernant le SARM. En effet, même si peu de pays ont mis en place des mesures de gestion vis-à-vis de ce couple (exclusivement des pays du Nord de l'Europe), cet exemple illustre la diversité des mesures de gestion prises à l'échelle européenne selon les différents Etats Membres.

En Suède, l'identification du SARM ou du *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline (SPRM) chez toute espèce animale doit être notifiée au ministère de l'Agriculture, et une confirmation par l'utilisation de méthodes moléculaires est obligatoire. Par la suite, différentes options de gestion sont mises

en place, en fonction du groupe d'animaux concerné. Ainsi, un animal de compagnie ou un équidé confirmé d'être atteint d'une infection à SARM doit être isolé pendant trois semaines. Une information du propriétaire s'ajoute à cette mesure d'isolement. Aucune mesure n'est prise en revanche pour les animaux de production.

Au Danemark et en Norvège, les initiatives prises ne concernent pas les animaux de compagnie ou les chevaux (sans qu'il soit possible ici d'en connaître la raison). Dans ces deux pays cependant, les mesures sont bien différentes. Ainsi, au Danemark, et malgré l'importance du SARM porcin dans la population humaine, aucune mesure n'est appliquée aux élevages de porcs. En revanche en Norvège, tout élevage de porcs positif pour le SARM fait l'objet d'une éradication totale.

Cet exemple nord-européen montre tout d'abord que la notification d'une antibiorésistance animale ne débouche pas nécessairement sur d'autres types de mesures, lesquelles dépendront de l'évolution de la situation. La différence entre les choix danois et norvégien (absence de mesure *versus* abattage de troupeau) confirme bien la grande diversité de réactions possibles face à une situation problématique selon les contextes et paramètres rentrant en ligne de compte, et ainsi que les limites des comparaisons et des *benchmarking* internationaux. Cet exemple montre également la diversité des paramètres pouvant peser, à des niveaux différents selon les pays, dans la décision de mettre en œuvre telle ou telle mesure de gestion. Ces paramètres incluent, entre autres, les notions de densité d'incidence de l'antibiorésistance considérée (faible, moyenne, forte), non seulement chez l'animal mais également chez les humains, et d'importance économique de la filière concernée (production majeure ou mineure dans un pays donné), qui peut plus ou moins supporter une stratégie d'éradication totale par exemple.

S'agissant de l'exemple du SARM en élevage de porcs, objet de la crise majeure en 2004 aux Pays-Bas et au Danemark suite à sa transmission aux populations humaines en contact (éleveurs, vétérinaires, personnel d'abattoir), l'incidence du SARM en France était estimée à cette époque à 2-3 %, ce qui n'a conduit à aucune mesure de gestion particulière. Les résultats récents (2022, voir ci-dessus) concluent à une estimation de l'incidence à 40 % en élevage porcin français, ce qui pourrait faire l'objet d'une réflexion sur la mise en place d'une stratégie différente. Pour autant, la densité d'incidence en élevage n'est pas le seul paramètre à prendre en compte. En l'occurrence, la proportion des infections humaines à SARM porcin reste résiduelle en France depuis plus de 15 ans. De plus, la présence du SARM chez le porc est largement asymptomatique (portage sain), et donc ne pose aucun problème d'échec thérapeutique ou de sur-prescription d'antibiotiques. La pertinence et la nature d'une mesure de gestion pourront être estimées à l'aune de ces différents éléments.

6.6 Proposition d'outil d'aide à la décision

Compte tenu de la multiplicité et de l'interdépendance des facteurs pouvant influencer l'applicabilité des mesures de gestion visant à limiter les diffusions de bactéries résistantes, **un outil multipartite d'aide à la décision pour sélectionner les mesures de gestion en fonction de leur terrain d'application** est envisageable.

Cet outil d'aide à la décision pourrait intégrer différents volets modulables. Ainsi, les volets 1, 2, 3, 4 ci-dessous proposent une **analyse fondée sur des données scientifiques et sur des connaissances issues des parties prenantes**.

- 1- Un volet regroupant des éléments mobilisés lors d'une appréciation du risque, *i.e.* la qualification et la quantification du danger, l'évaluation de l'exposition, l'évaluation des conséquences. Ce premier volet peut s'appuyer sur l'analyse formulée dans le chapitre 5 du

présent rapport, avec une mise à jour régulière en fonction de la progression des connaissances.

- 2- Après identification de mesures de gestion a priori, un volet **d'évaluation ex ante de leur efficacité sanitaire**.
- 3- Un volet de **recensement et, éventuellement, de hiérarchisation, des facteurs** sociocognitifs, sociopolitiques, économiques, organisationnels et infrastructurels conditionnant la mise en œuvre des mesures. Ici, les apports des sciences humaines et sociales (économie, sociologie, psychologie, droit, etc.) et des connaissances issues des acteurs de terrain sont cruciaux.
- 4- Un quatrième volet consiste *in fine* à **sélectionner les mesures de gestion considérées pertinentes sur la base du croisement des informations recueillies dans les volets 1, 2 et 3**. Le décideur pourra notamment mettre en discussion avec les parties prenantes les mesures de gestion *a priori* retenues, avant d'arbitrer sur la sélection finale. Les logiques ayant présidé au choix comme à l'exclusion de certaines mesures devront être explicitées.

Les volets 5, 6 et 7 de l'outil d'aide à la décision consistent à soutenir l'approche opérationnelle pour le gestionnaire :

- 5- Un volet synthétique permettant de communiquer les estimations et pondérations d'indicateurs, tels que des rapports coûts/efficacité et applicabilité/efficacité des mesures, en situation d'incertitude et avec des contraintes prédéfinies. Ce volet consiste à présenter un tableau de bord d'évaluation, notamment quant à la réduction du risque initial, ainsi que des acteurs requis pour la mise en place des mesures.
- 6- Un volet de recommandations sur le pilotage opérationnel. Ce volet traiterait notamment de la communication.
- 7- Un volet de recommandations sur la réévaluation en temps réel de l'applicabilité et de l'efficacité des mesures.

La conception de cet outil peut mobiliser le canal des appels à projets de recherche relatifs à l'antibiorésistance.

La formulation d'options de gestion est appelée à être préalablement basée sur une évaluation de risques, associée à une analyse contextuelle. Cette démarche vise à considérer la situation sanitaire, les acteurs et les environnements multiples – y compris internationaux, concernés par des mesures de gestion avant de concevoir et de mettre en œuvre ces mesures. Elle permet également de réfléchir aux facteurs d'applicabilité desdites mesures. A cet égard, sur la base d'une revue de littérature sur les maladies infectieuses animales, cinq grandes catégories de facteurs déterminant l'applicabilité des mesures de gestion ont été identifiées, à savoir des facteurs sociocognitifs individuels, des facteurs économiques, des facteurs infrastructurels, des facteurs organisationnels et professionnels et des facteurs sociopolitiques et institutionnels.

Ces catégories de facteurs restent pertinentes dans le cadre du problème de l'antibiorésistance étant donné que les acteurs, les filières et les types de mesures concernés sont proches voire identiques à ceux relatifs à la gestion de maladies infectieuses animales.

La conception et la mise en œuvre de mesures de gestion est appelée à considérer ces différents facteurs d'applicabilité en interaction. Il faut également souligner l'insuffisance du seul levier sociocognitif et individuel quant à l'élaboration et la mise en œuvre des mesures de gestion, qui requiert une approche collective si ce n'est systémique.

Un travail de recensement d'options de gestion mobilisables a été mené par le GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Cependant, il convient de préciser qu'aucune hiérarchisation de ces options de gestion n'a été faite par le GT : d'une part, celles-ci dépendent fortement du contexte considéré, d'autre part, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données de terrain permettant d'évaluer l'efficacité de ces options de gestion mobilisables. Ainsi, l'application des mesures de biosécurité dans les élevages et le respect des règles de bonnes pratiques d'hygiène au niveau des foyers, des cliniques vétérinaires mais également tout au long de la chaîne alimentaire sont autant de facteurs qui permettent de maîtriser les risques d'introduction et de diffusion des bactéries pathogènes chez les animaux de production et/ou de compagnie. Par conséquent, ces facteurs contribuent à réduire la dissémination des bactéries résistantes et/ou des déterminants génétiques de la résistance depuis l'animal vers les humains.

Différentes catégories d'acteurs ont été associées, de manière indicative et non exhaustive, aux options de gestion proposées par le GT. Ces acteurs renvoient notamment aux professionnels de santé animale et humaine (vétérinaires, médecins, infirmiers), épidémiologistes, directions et personnels de sites (d'abattage, de transformation, etc.), administrations et propriétaires d'animaux. La prise en compte de cette diversité d'acteurs comme leur coordination sont cruciales.

Les options de gestion proposées et leur mise en perspective doivent être considérées comme une boîte à outils pour accompagner le gestionnaire dans sa prise de décision. Un outil d'aide à la décision est ainsi proposé. Dans tous les cas, le GT rappelle que la sélection des mesures de gestion, examinée à l'aune des contextes et conditions de leur mise en œuvre, revient *in fine* aux décideurs.

7 Synthèse, conclusions et recommandations du GT

7.1 Synthèse et conclusions du GT

L'Anses a été saisie en 2020 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI), afin d'apporter les éléments scientifiques, en appui de la décision du gestionnaire, quant aux mesures de gestion à mettre en œuvre lors de la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les animaux de production (et leurs produits dérivés, notamment tout au long de la chaîne alimentaire) et les animaux de compagnie. Le Groupe de Travail (GT) en charge de cette saisine a procédé en trois étapes pour répondre aux questions posées :

- une première étape portant sur le développement d'une méthodologie de hiérarchisation basée sur une élicitation des connaissances d'experts, puis son utilisation afin d'établir une liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire, susceptibles d'être présents dans le secteur animal et jugés préoccupants pour la santé publique ;
- une deuxième étape de description de l'ensemble des connaissances scientifiques disponibles sous la forme de profils de risque, pour chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire ;
- une troisième étape portant sur des propositions de mesures de gestion, visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes de l'animal vers les humains.

Intégrant notamment des dimensions économiques et sociopolitiques, ces travaux d'expertise interviennent dans la perspective de la mise en place d'un troisième plan Écoantibio dont l'objectif sera d'inscrire dans la durée les résultats des deux premiers plans en termes de recul de l'antibiorésistance et d'usages d'antibiotiques.

Le GT a considéré comme étant hors champ de la saisine la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques vers les humains à partir de l'environnement (milieux aquatiques, terrestres et faune sauvage), ce volet ayant déjà fait l'objet d'un rapport spécifique publié par l'Anses en 2020. Il n'en reste pas moins que cette composante environnementale doit être prise en compte pour une gestion intégrée de l'antibiorésistance.

7.1.1 Élaboration de la liste de couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires

7.1.1.1 Méthodologie de hiérarchisation

Une méthodologie de hiérarchisation a été développée par le GT, à partir d'une liste initiale de 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques issue de travaux conduits par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'*European medicines agency* (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Des données de surveillance des résistances bactériennes dans le secteur animal et humain, à l'échelle française et européennes, ont été également exploitées pour élaborer cette liste initiale.

Le GT a ensuite sélectionné 32 couples d'intérêts, en appliquant aux 57 couples de la liste initiale un filtre d'exclusion : « bactéries non susceptibles d'être présentes chez l'animal de production ou l'animal de compagnie ») et deux filtres d'inclusion : « capacité de transfert depuis l'animal vers les humains, qu'il s'agisse du transfert de la bactérie ou d'éléments génétiques mobiles (EGM) portés par la bactérie », et « importance de l'antibiotique pour la santé humaine ».

Afin de ne retenir que les couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire pour la santé publique, le GT a ensuite procédé à une hiérarchisation de ces 32 couples au moyen d'une élicitation des connaissances des experts, à partir de trois critères définis collectivement par le GT : la transmissibilité,

la traitabilité et la morbi-mortalité. La hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques a été réalisée à l'aide d'un arbre de régression, à partir de la moyenne de l'indice de criticité attribuée à chaque couple, cet indice correspondant au produit (non pondéré) des trois critères de hiérarchisation

7.1.1.2 Résultats de l'élicitation d'experts et discussion

11 couples bactérie/famille d'antibiotiques d'intérêt prioritaire ont été *in fine* retenus par le GT et classés en deux groupes :

1. Un premier groupe « hautement prioritaire » pour la santé publique, composé de cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/carbapénèmes, les Enterobacterales/C3-4G, *Staphylococcus aureus*/méricilline (SARM), les Enterobacterales/fluoroquinolones et les Enterobacterales/polymyxines ;
2. Un second groupe « prioritaire » pour la santé publique, constitué de six couples bactérie/famille d'antibiotiques. Ce groupe inclut les Enterobacterales/pénicillines, les Enterobacterales/association aminopénicillines et inhibiteurs des β -lactamases, *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes, les Enterobacterales/aminosides, les Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs des β -lactamases et *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénèmes.

Les couples Enterobacterales/carbapénèmes et Enterobacterales/C3-4G occupent respectivement le premier et le deuxième rang de la liste établie par le GT, en cohérence avec les priorités de la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine. L'indice de criticité attribué au couple Enterobacterales/carbapénèmes est deux fois plus élevé que celui des Enterobacterales/C3-4G, attestant de la haute importance qui doit être accordée à ce couple. En effet, l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les Enterobacterales, causée par des enzymes hydrolytiques appelées carbapénémases, est devenue une préoccupation majeure dans le monde. De plus, ces carbapénémases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent contribuer à la multirésistance, source d'impasse thérapeutique. Les carbapénèmes sont des β -lactamines souvent utilisées en dernier recours dans le traitement de nombreuses infections nosocomiales. Bien tolérées et encore actives sur la plupart des bactéries, les carbapénèmes sont des molécules dont il convient de préserver l'efficacité. Bien que l'usage de ces antibiotiques soit interdit en médecine vétérinaire et que la résistance aux carbapénèmes soit encore très rare en France chez l'animal, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études exhaustives permettant d'évaluer l'incidence de cette résistance chez l'animal.

7.1.1.3 Réflexion sur l'intégration d'un critère de coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques

L'analyse des coûts en santé humaine a mis en évidence des différences entre certains couples bactérie/famille d'antibiotiques en termes de coûts pour les systèmes hospitaliers, pour les patients et pour l'économie en général. Cependant, les coûts estimés diffèrent plus ou moins entre les couples bactérie/famille d'antibiotiques analysés, selon qu'il s'agit du coût par cas d'hospitalisation suite à une infection par une bactérie résistante ou du coût total attribuable à l'antibiorésistance, fortement corrélé au nombre de cas d'hospitalisation. Du fait du manque de données pour la plupart des couples d'intérêt, les coûts attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques n'ont pas été pris en compte dans la hiérarchisation. Ces éléments de coûts pourraient cependant être mis en balance avec les coûts des mesures de gestion afin d'éclairer le gestionnaire dans sa prise de décision. Toutefois, la prise en compte

des coûts en santé humaine dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques et dans la prise de décision nécessiterait une estimation complète incluant les coûts tangibles et intangibles (liés à une perte de qualité de vie des patients et de leurs proches) ainsi que les dépenses hors système hospitalier (en médecine de ville), ce qui n'a pas été possible à partir des données utilisées dans le cadre de cette expertise.

7.1.2 Profils de risque

Les profils de risque des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborés par le GT ont permis de mettre en perspective l'évolution des résistances bactériennes et de l'exposition aux antibiotiques en santé animale et en santé humaine, sur les dix dernières années. L'analyse des profils de risque (avec les données épidémiologiques disponibles à ce jour), n'a pas révélé une dynamique de l'antibiorésistance similaire entre les humains et les animaux de production ou de compagnie pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. De plus, le GT constate que les tendances évolutives de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire et médecine humaine ne sont pas corrélées. En particulier, l'évolution globalement favorable des niveaux d'antibiorésistance observée dans le secteur vétérinaire n'a pas été constatée en médecine humaine.

7.1.2.1 En santé animale

Les données des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes reste aujourd'hui sporadique, restreinte à la présence d'enzymes de types OXA-48 chez les animaux de compagnie.

Concernant la résistance des Enterobacterales aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3-4G) et aux fluoroquinolones isolées d'infections chez les animaux de production (bovins, porcs et volailles), ainsi que chez les animaux de compagnie et de loisirs (chiens, chats et chevaux), une nette tendance à la baisse est observée depuis dix ans.

La résistance à la colistine chez les Enterobacterales reste d'actualité en médecine vétérinaire, notamment en raison du caractère transférable de cette résistance, même si les données de surveillance montrent une diminution globale de cette résistance depuis plusieurs années chez les bovins, les porcs et les volailles.

Concernant la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM), les données de surveillance montrent des proportions élevées chez le chien pour l'année 2021, avec une tendance à l'augmentation depuis 2018. Par ailleurs, une étude réalisée par l'Anses en 2021-2022 a montré que la prévalence des élevages de porcs détenant des truies positives au SARM a significativement augmenté en France entre 2008 et 2021, passant de 3 % à plus de 40 %. Une vigilance doit être apportée à cette résistance, les animaux pouvant jouer le rôle de porteurs transitoires et être impliqués dans la dissémination et la persistance du SARM dans la population humaine.

L'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 47 % entre 2011 et 2021. Cette baisse de l'exposition a concerné toutes les espèces animales jusqu'en 2015. Elle se poursuit pour les espèces dont les produits sont destinés à la consommation humaine. Ces tendances favorables reflètent les efforts des éleveurs et propriétaires d'animaux, ainsi que de la profession vétérinaire et des pouvoirs publics pour réduire les usages des antibiotiques en santé animale. En revanche, pour les animaux de compagnie (chats et chiens), la consommation d'antibiotiques est orientée à la hausse, notamment entre 2020 et 2021.

7.1.2.2 En santé humaine

Les données des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire » montrent que l'incidence des infections à Enterobacterales productrices de carbapénèmases (EPC) dans les hôpitaux reste faible en France. Cependant, une augmentation constante de cette incidence est observée depuis 2012, laissant craindre une diffusion à bas bruit. Les efforts de maîtrise de la diffusion des EPC dans les établissements de santé restent d'actualité.

Concernant la résistance des Enterobacterales aux C3G, une baisse s'est amorcée entre 2017 et 2019⁴² dans les hôpitaux, suivie d'une augmentation en 2020. En 2021, l'incidence est revenue à un niveau similaire à celui de 2019. En soins de ville, la résistance aux C3G des souches de *E. coli* est en diminution depuis 2016.

Concernant le SARM, une diminution significative de l'incidence des prélèvements à visée diagnostique est observée dans les hôpitaux entre 2003 et 2019. En soins de ville, une tendance à la diminution de la proportion de souches de SARM est observée entre 2012 et 2020.

La résistance aux fluoroquinolones chez les souches d'*E. coli* isolées d'une infection invasive dans les hôpitaux est globalement à la baisse depuis 2019. En soins de ville, après une diminution modérée de 2013 à 2018, une tendance à l'augmentation de cette résistance est observée depuis 2019.

La France reste par ailleurs depuis plusieurs années au 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques. Environ 90 % des antibiotiques prescrits sont délivrés en secteur de ville. La consommation d'antibiotiques délivrés en ville a connu une baisse régulière et modérée entre 2011 et 2019. En revanche, l'année 2021, avec l'allègement des mesures barrières et des confinements en lien avec l'épidémie de la Covid-19, a vu la consommation d'antibiotiques repartir à la hausse, tout en restant inférieure au niveau de 2019. En établissements de santé, en 2021, la quantité d'antibiotiques consommée est plus faible qu'en 2020, avec notamment des consommations plus faibles de macrolides et fluoroquinolones. Toutefois, la consommation des C3G, des carbapénèmes et de certains antibiotiques actifs contre le SARM a augmenté. L'amélioration de l'usage des antibiotiques reste une priorité rappelée dans la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

7.1.2.3 Multirésistances et co-sélection

Chez une souche bactérienne donnée, les résistances acquises à partir des gènes portés par des EGM peuvent s'additionner à des résistances naturelles ou à des résistances acquises par mutations chromosomiques (cas des fluoroquinolones, par exemple), ce qui va encore augmenter le degré de multirésistance et donc le risque d'être confronté à des impasses thérapeutiques en santé humaine et animale.

Une conséquence majeure de la multirésistance est de favoriser la co-sélection des résistances : ainsi, une souche porteuse d'un gène de résistance à un antibiotique (par exemple aux carbapénèmes) pourra être sélectionnée par des antibiotiques ou d'autres substances antibactériennes auxquelles elle est également résistante. Ces phénomènes de co-sélection permettent ainsi l'émergence et la persistance de souches résistantes à certains antibiotiques dans des environnements où ces derniers ne sont pas utilisés. L'étude de la multirésistance contribue donc à la meilleure compréhension de l'émergence et de la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques.

D'autres substances que les antibiotiques ont des propriétés antimicrobiennes, les plus connues étant les métaux lourds ou les éléments de traces métalliques (tels que le plomb, le mercure, le cadmium, le cuivre

⁴² Une augmentation a été observée en 2020 en raison du contexte de la Covid-19, année particulière marquée par la forte modification des activités hospitalières par rapport aux années précédentes ainsi que du profil des patients admis, nécessitant plus de soins et plus de suivi.

ou le zinc) ainsi que les biocides antimicrobiens. Les bactéries peuvent développer ou acquérir des mécanismes de résistance à ces substances, qui ont donc la capacité de co-sélectionner des résistances aux antibiotiques.

La résistance d'une souche bactérienne à une famille unique d'antibiotiques, même d'importance critique en santé humaine, est généralement peu problématique puisque d'autres antibiotiques pourront être utilisés pour le traitement d'un patient. Ce sont les souches multirésistantes qui sont problématiques en clinique, voire à l'origine d'impasses thérapeutiques. Bien que l'objectif des travaux était d'identifier pour une bactérie, un phénotype de résistance à une famille d'antibiotiques jugé prioritaire pour la santé publique, il ne faudrait cependant pas omettre le risque représenté par les résistances associées à cette famille d'antibiotiques. Ainsi, le GT rappelle que les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus présentent très souvent un profil de multirésistance.

7.1.2.4 Importation de l'antibiorésistance

Les échanges commerciaux de produits alimentaires et d'animaux vivants ainsi que les flux humains contribuent à la diffusion à l'échelle mondiale de bactéries, dont celles résistantes aux antibiotiques. Si le danger semble correctement surveillé sur le continent européen, certains pays hors UE représentent des réservoirs et des « points chauds » de la résistance, notamment, les pays à économie émergente qui présentent souvent des niveaux particulièrement élevés de résistance. La problématique dans ces pays est principalement liée au manque d'encadrement de l'utilisation des antibiotiques et du contrôle des émissions de produits pharmaceutiques rejetés par les industries au cours de la fabrication des médicaments, en particulier des antibiotiques. A cela s'ajouterait la problématique des conditions d'élevage intensif ne respectant pas forcément toujours les critères requis de biosécurité, conduisant à une utilisation prophylactique d'antibiotiques.

Reconnaissant que le mésusage des antibiotiques accentue le phénomène de résistance des bactéries, le GT rappelle que l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance chez les animaux d'élevage au sein de l'UE est interdit depuis 2006. Cette interdiction a été étendue par le règlement (UE) 2022/1255 entré en application le 28 janvier 2022. Dans un objectif de lutte contre l'antibiorésistance, l'article 118 du règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires impose que les produits importés dans l'UE proviennent uniquement d'animaux n'ayant pas été traités avec des antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance.

La nouvelle décision (UE) 2020/1729 concernant la surveillance harmonisée de l'antibiorésistance des animaux producteurs de denrées et leurs produits impose pour la première fois, sur la période 2021-2027, la surveillance de l'antibiorésistance dans les viandes importées depuis l'extérieur de l'UE. Des prélèvements au niveau des postes de contrôle aux frontières sont mis en place pour rechercher la présence de salmonelles (viande de volailles uniquement), de *E. coli* indicateurs et de *E. coli* BLSE/AmpC/carbapénèmase dans les viandes de poulet, de dinde, de bœuf et de porc. Sur la base du volontariat, certains pays pourront rendre leurs données sous forme de résultats de séquençage du génome bactérien complet, mais uniquement pour *E. coli* BLSE/AmpC/carbapénèmases. En France, la surveillance de l'antibiorésistance dans les viandes fraîches importées a démarré en septembre 2022. Au moment de la rédaction de ce rapport, les données n'étaient pas encore disponibles et en conséquent n'ont pas pu être exploitées par le GT.

7.1.3 **Options de gestion mobilisables pour les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques**

Un travail de recensement d'options de gestion mobilisables a été mené par le GT pour chacun des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques. Il convient cependant de préciser qu'aucune hiérarchisation de

ces options de gestion n'a été faite par le GT : d'une part, celles-ci dépendent fortement du contexte considéré, et d'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de données de terrain permettant d'évaluer l'efficacité de ces options de gestion mobilisables.

Ces options de gestion mobilisables et leur mise en perspective doivent être considérées comme une boîte à outils pour aider le gestionnaire dans sa prise de décision. Celle-ci est appelée à être préalablement basée sur une évaluation de risques, associée à une analyse contextuelle. Cette démarche vise à considérer la situation sanitaire, les acteurs et les environnements multiples – y compris internationaux – concernés par des mesures de gestion avant de concevoir et de mettre en œuvre ces mesures. Elle permettra également de réfléchir aux facteurs d'applicabilité desdites mesures, renvoyant à différentes situations épidémiologiques, ainsi qu'à des facteurs cognitifs, sociopolitiques, économiques, organisationnels ou encore infrastructurels.

En dépit d'un contexte différent, ces catégories de facteurs d'applicabilité de mesures de gestion restent tout aussi pertinentes dans le cadre du problème de l'antibiorésistance étant donné les acteurs et les filières concernées ainsi que les mesures en question. La conception et la mise en œuvre de mesures de gestion est donc appelée à considérer ces facteurs et leurs interactions. En effet, il apparaît que l'efficacité sanitaire des mesures de gestion dépend de la prise en compte de l'ensemble de ces dimensions dans la conception et la mise en œuvre desdites mesures. Il faut également souligner l'insuffisance du seul levier sociocognitif et individuel quant à l'élaboration et la mise en œuvre de mesures de gestion, qui requiert une approche collective si ce n'est systémique.

Des limites, notamment méthodologiques, existent pour ce modèle de prise en compte de l'applicabilité des mesures de gestion. Un outil multipartite d'aide à la décision constituerait un moyen de réduire les limites identifiées. A titre d'exemples fictifs, quelques mesures de gestion ont été analysées au regard du lieu de détection de la résistance et des facteurs d'applicabilité mentionnés plus haut.

Le GT rappelle que, comme pour d'autres problématiques, la sélection des mesures de gestion élaborée à l'aune des contextes et conditions de leur mise en œuvre reviendra *in fine* aux décideurs. Cependant le GT propose un ensemble d'options de gestion visant à les guider.

Les options de gestion mobilisables proposées par le GT visent à réduire l'exposition humaine à des bactéries résistantes à partir du secteur animal (animaux de production et de compagnie) et des différents compartiments de la chaîne alimentaire (élevage, abattoir, transformation et distribution). Deux voies d'exposition majeures à des bactéries possédant des gènes de résistance aux antibiotiques ont été prises en compte dans le cadre de cette saisine :

- l'exposition par voie alimentaire à travers la consommation de denrées alimentaires (produites localement ou importées) présentant directement ou indirectement une contamination d'origine animale ;
- l'exposition par contact direct avec les animaux de production (exposition professionnelle des éleveurs, vétérinaires, etc.), de compagnie (exposition des propriétaires, vétérinaires, toiletteurs, etc.) et les produits d'origine animale tout au long de la chaîne alimentaire (exposition professionnelle des personnels d'abattoir, de la transformation et de la distribution).

Différentes catégories d'acteurs ont été associées, de manière indicative et non exhaustive, aux options de gestion proposées par le GT. Ces acteurs renvoient notamment aux professionnels de santé animale et humaine (vétérinaires, médecins, infirmiers, etc.), épidémiologistes, laboratoires vétérinaires et médicaux, directions et personnels de sites, administrations et propriétaires d'animaux, etc. La prise en compte de cette diversité d'acteurs comme leur coordination sont cruciales.

7.2 Recommandations du GT

Le GT rappelle que de manière générale, la mise en œuvre de mesures de gestion est appelée à être multipartite et multisectorielle. Elle implique notamment la coordination et l'échange d'informations entre les différents acteurs concernés. Dans cette lignée, une mesure de gestion peut revêtir plusieurs significations et finalités. Ainsi, si elle vise d'abord à maîtriser un risque donné pour le gestionnaire, dans une temporalité spécifique (souvent d'urgence), le GT recommande qu'elle prenne en compte les intérêts, connaissances et représentations des acteurs qui la mettent en œuvre ou doivent en vivre les conséquences au quotidien (par exemple, faciliter les conditions de travail, améliorer les conditions et les pratiques d'élevage, limiter les pertes économiques, soutenir des transitions agro-écologiques, etc.).

A la lumière des travaux d'expertise menés par le GT, différentes recommandations ont pu être formulées.

7.2.1 En matière d'amélioration de la surveillance des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires

Le GT rappelle qu'actuellement, en santé animale, seules les résistances bactériennes à des antibiotiques testés par les laboratoires d'analyses vétérinaires peuvent être exploitées à partir des données de surveillance (Résapath en particulier). Or certains antibiotiques ne sont pas testés en routine lors de la réalisation des antibiogrammes par ces laboratoires d'analyses, étant donné qu'ils ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire. Par conséquent, certaines résistances bactériennes d'intérêt majeur pour la santé publique observées dans le secteur animal ne font pas l'objet d'une surveillance à l'échelle nationale. C'est le cas par exemple des résistances aux carbapénèmes, et en particulier celle des Enterobacterales. En effet le couple Enterobacterales/carbapénèmes occupe le premier rang de la hiérarchisation et son émergence constitue une vraie préoccupation pour la santé publique. **Il semble donc indispensable de mettre en place une surveillance de la résistance des Enterobacterales aux carbapénèmes chez les animaux en France, notamment au vu de la présence de ces résistances chez les animaux en Europe (VIM-1 dans les filières de production en Allemagne, OXA-48 chez les animaux de compagnie dans toute l'Europe) et de leur présence chez les humains, y compris en France. Le GT recommande donc l'ajout systématique des carbapénèmes au panel d'antibiotiques testés par les laboratoires vétérinaires.** Ces résultats ne seront pas communiqués au vétérinaire prescripteur, mais collectés à des fins de surveillance.

Concernant la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, les données du Résapath et de l'étude menée par l'Anses en 2021-2022 montrent respectivement une tendance à l'augmentation de cette résistance chez le chien depuis 2018 ainsi qu'une augmentation significative de la prévalence du SARM dans les élevages de porcs détenant des truies. Au vu de ces résultats, le GT souligne **la nécessité d'apporter une vigilance à cette résistance dans le secteur animal à travers la mise en place d'enquêtes ponctuelles**, les animaux pouvant jouer un rôle de porteurs transitoires et être impliqués dans la dissémination et la persistance du SARM dans la population humaine.

Le GT recommande également, en complément des antibiogrammes conventionnels, **une amélioration de la surveillance des cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques hautement prioritaires par le séquençage du génome entier des bactéries concernées** (en privilégiant les techniques permettant d'identifier les EGM comme les plasmides). Ainsi, l'analyse génomique des souches permettra d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques circulant chez les souches isolées d'animaux de production et de compagnie, des produits d'origine animale ainsi que chez les humains. Cette analyse génomique permettra de différencier les mutations chromosomiques des mécanismes impliquant l'acquisition des résistances plasmidiques ou autres éléments génétiques mobiles, plus impactants en termes de diffusion horizontale. Le GT souligne également que ces analyses génomiques permettraient d'identifier et

d'évaluer l'importance quantitative des liens épidémiologiques entre les bactéries antibiorésistantes isolées des animaux et celles responsables d'infections chez les humains.

Bien que le réseau Résapath inclut toutes les espèces animales de production et de compagnie/loisirs, il couvre très peu les filières d'élevages cunicoles ou aquacoles (poissons, crustacés et mollusques). Les données du réseau Résapath pour la filière cunicole concernent principalement les lapins de compagnie. Quant à la filière aquacole, les données du réseau Résapath ne permettent pas de présenter des niveaux de résistance fiables pour les couples d'intérêt identifiés par le GT en raison du faible nombre des antibiogrammes réalisés et adressés au réseau, et de l'incertitude qui entoure la représentativité des données. De plus, certaines bactéries commensales indicatrices, notamment *E. coli*, sont peu présentes dans les flores des produits d'aquaculture et ne peuvent par conséquent pas être utilisées comme indicatrices de la résistance aux antibiotiques dans ces produits. **Ainsi, le GT rappelle la nécessité de renforcer la surveillance de la résistance bactérienne dans les filières les moins représentées (cunicoles et aquacoles en particulier)**, d'améliorer la caractérisation de la résistance des Enterobacterales pouvant contaminer les bassins d'élevage et de recueillir un nombre plus important de données issues des productions aquacoles.

Le commerce international de denrées alimentaires d'origine animale et d'animaux vivants contribue à la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale. Cela peut entraîner l'introduction de souches portant de nouvelles résistances ou multirésistantes sur le territoire français, ce qui constitue un danger majeur pour la santé publique. Bien qu'une surveillance des résistances bactériennes importées des pays tiers ait été incorporée dans la nouvelle décision (UE) 2020/1729, elle ne concerne que les viandes de volailles, de porcs et de bovins et non les animaux vivants. Pour une meilleure maîtrise de l'antibiorésistance, **le GT recommande que cette surveillance soit étendue aux animaux vivants importés dans l'UE. De plus, le GT recommande également d'élargir la surveillance des denrées alimentaires d'origine animale aux produits issus de l'aquaculture** en provenance de pays présentant des niveaux particulièrement élevés de résistance. Ces pays bénéficient souvent d'un cadre réglementaire moins contraignant qu'en Europe, en termes d'encadrement et de contrôle des émissions de résidus d'antibiotiques rejetés par les industries.

7.2.2 En matière d'amélioration des mesures de biosécurité et d'hygiène

Concernant les professionnels de l'élevage, le GT rappelle que **la maîtrise des différents facteurs de risque de survenue des maladies bactériennes est essentielle pour réduire l'utilisation des antibiotiques** et ainsi limiter le développement de l'antibiorésistance. En vue d'améliorer cette maîtrise, **des actions de sensibilisation et de formation portant sur la biosécurité interne et externe de l'élevage et les mesures de prévention zootechniques** (qualité des bâtiments, de l'alimentation, pratiques d'élevage s'inscrivant dans des systèmes de productions plus résilients, etc.) doivent **être déployées**. Par ailleurs, **le recours à la vaccination des cheptels permet également de limiter le recours à l'antibiothérapie** en prémunissant les animaux contre des infections bactériennes. Les actions de sensibilisation et de formation devront cibler en particulier les filières où la persistance de mauvaises pratiques d'usage des antibiotiques est avérée.

Le GT recommande également de **poursuivre et d'actualiser la formation des vétérinaires** (praticiens, sanitaires, inspecteurs de santé publique), **en mettant à jour les guides et fiches de bonnes pratiques d'hygiène, d'antibiothérapie et d'organisation des locaux dans les cliniques vétérinaires** afin de réduire les risques de transmission de l'antibiorésistance à partir d'infections nosocomiales.

Le GT rappelle également **l'importance de la relation de confiance entre le vétérinaire et l'éleveur, pour adapter les pratiques à chaque situation particulière, réduire l'automédication et progresser**

ensemble vers une approche préventive, en sensibilisant et formant les éleveurs aux mesures de biosécurité et de prévention des maladies infectieuses, ainsi qu'à l'utilisation appropriée des antibiotiques.

Le GT souligne la nécessité **d'informer et de conseiller les personnes (éleveurs, propriétaires, vétérinaires, etc.) ayant des facteurs de risque** (antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie, existence de maladies sous-jacentes, patients âgés ou en réanimation) **qui seraient amenées à avoir des contacts fréquents avec des animaux de production ou de compagnie, chez lesquels serait identifiée une bactérie résistante appartenant aux cinq couples bactérie/famille d'antibiotiques hautement prioritaires.**

Concernant les professionnels de la chaîne alimentaire, le GT rappelle **la nécessité du respect du « Paquet Hygiène »** en recourant aux guides de bonnes pratiques d'hygiène et en mettant en place des procédures fondées sur les principes HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point*), dans le cadre d'un plan de maîtrise sanitaire. De plus, il est important de **sensibiliser les consommateurs à travers des actions de communication portant sur les mesures d'hygiène générale** (lavage des mains, cuisson, conservation, prévention des transferts de contaminants) en s'appuyant sur la connaissance des comportements réels en lien avec les pratiques à risque. **Cette sensibilisation devrait être continuée et renforcée dès le plus jeune âge, à l'école.**

7.2.3 En matière de recherche et de surveillance intégrée de l'antibiorésistance

Considérant l'aspect dynamique et évolutif de la résistance bactérienne aux antibiotiques, **le GT recommande une mise à jour régulière de la liste des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques, en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et de l'évolution de la situation épidémiologique.**

Le GT recommande la **mise en place d'actions anticipatives avec notamment des exercices de simulation de crises sanitaires selon différents scénarios ciblés**, dans le cas par exemple d'une émergence avérée d'un clone épidémique, partagé par les humains et les animaux. Appelés à être multipartites, ces exercices permettraient notamment de tester et renforcer la coopération et la coordination, nécessaires, entre le secteur de la santé humaine et celui de la santé animale.

En complément aux travaux de cette saisine, et afin d'estimer plus précisément, et de façon quantitative, l'impact des mesures de gestion sur la santé publique, il pourrait être envisagé de **développer un modèle d'appréciation quantitative du risque associé à la présence de certains couples bactérie/famille d'antibiotiques (en particulier les couples hautement prioritaires) chez les animaux ou dans la chaîne alimentaire.** Ces travaux permettraient en particulier de comparer l'efficacité des mesures de gestion (mises en œuvre de façon individuelle ou combinée), et ainsi de faciliter leur priorisation.

Dans une perspective européenne de lutte contre l'antibiorésistance, le GT souligne **la nécessité d'accompagner et de pérenniser les actions engagées entre 2017 et 2021 par le réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire EARS-Vet (*European antimicrobial resistance surveillance network in veterinary medicine*), dont la construction a été amorcée dans le cadre de l'EU-JAMRAI (*Joint Action Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infection*), afin de produire des données de résistance des bactéries pathogènes des animaux à l'échelle européenne, suivre les tendances de l'antibiorésistance et détecter des émergences. Le GT souligne également la nécessité de maintenir les efforts de réflexion nécessaires en matière de surveillance intégrée, et de pérenniser les actions du dispositif JIACRA (*Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group*) et du métaréseau professionnel PROMISE (*Professional community network on antimicrobial resistance*). Leurs initiatives concernent le secteur animal, humain ainsi que l'environnement, afin d'analyser**

conjointement les données de surveillance des résistances et des usages d'antibiotiques chez les humains et les animaux, mais également d'identifier et de développer des indicateurs communs à la santé humaine et animale, l'alimentation et l'environnement. Ces dispositifs permettront ainsi le suivi des actions de prévention mise en place dans ces trois secteurs afin d'accélérer une approche interdisciplinaire et coordonnée sur la résistance aux antibiotiques.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le CES SABA : 11 mai 2023

8 Incertitudes

Les experts du GT ont listé les principales sources d'incertitudes dans le tableau ci-dessous en suivant les recommandations du rapport du GT « Méthodologie d'Évaluation des Risques » (GT MER) de l'Anses (Anses 2016) :

Tableau 5 : Prise en compte des incertitudes

Volet de l'expertise	Partie concernée	Sur quel élément porte la source d'incertitude ?	Prise en compte de l'incertitudes par le GT	Impact de l'incertitude sur le résultat de l'expertise	
				Direction (sous-estimation, surestimation, non qualifiable)	Amplitude (nulle, négligeable, faible, moyenne, forte, non qualifiable)
Élaboration de la liste des couples bactérie/famille d'antibiotique	Liste initiale des couples bactérie/famille d'antibiotiques	Exhaustivité des listes initiales	Recommandation de la mise à jour de la liste finale des 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques prioritaires en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et de l'évolution de la situation épidémiologique dans ce domaine	Non qualifiable	Faible
	Sélection des couples bactérie/famille d'antibiotique à hiérarchiser	Critères d'exclusion et d'inclusion	Les critères d'éligibilité (d'inclusion) ont été clairement rapportés dans la méthodologie. Une approche conservatrice a été appliquée lors de la phase de sélection.	Non qualifiable	Faible
	Hiérarchisation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques	Choix des trois critères de hiérarchisation : « transmissibilité », « morbi-mortalité » et « traitabilité »	Le GT a procédé à une analyse de sensibilité qui a permis de montrer l'importance de la prise en compte conjointe des trois critères dans le classement des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques.	Non qualifiable	Faible
		Seuils permettant de délimiter les trois groupes de hiérarchisation	Le seuil permettant de délimiter les trois groupes de priorisation a été déterminé à partir d'un arbre de régression, sur une base mathématique. Ce seuil reste discutable notamment pour certains couples « frontières ».	Sous-estimation et surestimation	Faible
		Non pondération des trois critères de hiérarchisation	L'analyse de la sensibilité a montré l'importance de la prise en compte des trois critères sans fournir une base objective justifiant une pondération de ces critères	Sous-estimation et surestimation	Faible

Profils de risque des 11 couples prioritaires bactérie/famille d'antibiotiques	Données de surveillance	Données de surveillance des usages des antibiotiques et des résistances bactériennes qui peuvent être variables et parfois insuffisantes en fonction des substances et des espèces animales	Recherche bibliographique en complément des données issues des plans de surveillance et formulation de recommandations du GT pour combler les lacunes	Sous-estimation et surestimation	Faible à forte en fonction des substances et des espèces animales
Proposition d'options de gestion mobilisables	Contexte d'application des mesures de gestion	Disponibilité de données sur les conditions de mise en œuvre des mesures de gestion	Etat des connaissances, explicitation des limites des données et de leur extrapolation au contexte de la saisine	Non qualifiable	Faible

9 Bibliographie

9.1 Publications

- Adam, C. J. M., N. Fortané, C. Ducrot et M. C. Paul. 2020. "Transition Pathways Toward the Prudent Use of Antimicrobials: The Case of Free-Range Broiler Farmers in France." *Front Vet Sci* 7: 548483. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.548483>.
- Alba, A., J. Casal, S. Napp et P. A. J. Martin. 2010. "Assessment of different surveillance systems for avian influenza in commercial poultry in Catalonia (North-Eastern Spain)." *Preventive Veterinary Medicine* 97 (2): 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.09.002>.
- Alders, R. G., B. Bagnol et M. P. Young. 2010. "Technically sound and sustainable Newcastle disease control in village chickens: Lessons learnt over fifteen years." *World's Poultry Science Journal* 66 (3): 433-440. <https://doi.org/10.1017/S0043933910000516>.
- Alexandrov, T., P. Kamenov, D. Stefanov et K. Depner. 2011. "Trapping as an alternative method of eradicating classical swine fever in a wild boar population in Bulgaria." *OIE Revue Scientifique et Technique* 30 (3): 911-916. <https://doi.org/10.20506/rst.30.3.2085>.
- Aliabadi, S., E. Jauneikaite, B. Müller-Pebody, R. Hope, K. D. Vihta, C. Horner et C. E. Costelloe. 2022. "Exploring temporal trends and risk factors for resistance in *Escherichia coli*-causing bacteraemia in England between 2013 and 2018: an ecological study." *J Antimicrob Chemother* 77 (3): 782-792. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab440>.
- Ameji, O. N., P. A. Abdu, L. Sa'idu, J. Kabir et A. Assam. 2012. "Awareness, knowledge, readiness to report outbreak and biosecurity practices towards highly pathogenic avian influenza in kogi state, nigeria." *International Journal of Poultry Science* 11 (1): 11-15. <https://doi.org/10.3923/ijps.2012.11.15>.
- Andreoletti, O., H. Budka, S. Buncic, P. Colin, J. D. Collins, A. De, B. N. Noeckler, M. P. Maradona, T. Roberts et I. Vågsholm. 2009. "Assessment of the Public Health significance of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards." *EFSA J* 993: 1-73.
- Anses. 2013. "Hygiène domestique." <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0005Fi.pdf>.
- Anses. 2016. *Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses*. Anses (Maisons-Alfort), 90 p.
- Anses. 2020. *Antibiorésistance et environnement - État et causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques et par les bactéries résistantes aux antibiotiques et supports génétiques de la résistance*. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/content/antibior%C3%A9sistance-et-environnement-%C3%A9tat-et-causes-possibles-de-la-contamination-des-milieu-0>.
- Anses. 2021. *LNR Résistance antimicrobienne - Surveillance de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux producteurs d'aliments et leurs denrées, bilan 2014-2020*. Anses (Fougères et Ploufragan-Plouzané-Niort), 54 p.
- Anses. 2022a. "Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : "Staphylococcus aureus et entérotoxines staphylococciques" - Mars 2022." Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Dernière mise à jour 2022/03/01/T00:00:00+01:00. <https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-description-de-danger-biologique-transmissible-par-les-aliments-staphylococcus-0>.
- Anses. 2022b. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2021. Rapport annuel*. Anses-ANMV. 94 p.
- ANSM. 2016. *Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015*.

- Arthur, R. J. et C. J. Suann. 2011. "Biosecurity and vaccination strategies to minimise the effect of an equine influenza outbreak on racing and breeding." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 109-113. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00764.x>.
- Aslam, B., M. Khurshid, M. I. Arshad, S. Muzammil, M. Rasool, N. Yasmeen, T. Shah, T. H. Chaudhry, M. H. Rasool, A. Shahid, X. Xueshan et Z. Baloch. 2021. "Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook." *Front Cell Infect Microbiol* 11: 771510. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>.
- Aung, Kyaw Thu, Li Yang Hsu, Tse Hsien Koh, Hapuarachchige Chanditha Hapuarachchi, Man Ling Chau, Ramona Alikiteaga Gutiérrez et Lee Ching Ng. 2017. "Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in retail food in Singapore." *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 6 (1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0255-3>.
- Autio, M., J. Autio, A. Kuismin, B. Ramsingh, E. Kylkilahti et A. Valros. 2017. "Bringing farm animal welfare to the consumer's plate: Transparency, labelling and consumer education." Dans *The Business of Farm Animal Welfare*, 120-136. : Taylor and Francis.
- Backer, J.A., H.J. van Roermund, E.A. Fischer, M.A. van Asseldonk MA, R.H.Bergevoet. 2015. "Controlling highly pathogenic avian influenza outbreaks: An epidemiological and economic model analysis." *Preventive veterinary medicine* 121 (1-2): 142-150.
- Bai, Anthony D., Carson K. L. Lo, Adam S. Komorowski, Mallika Suresh, Kevin Guo, Akhil Garg, Pranav Tandon, Julien Senecal, Olivier Del Corpo, Isabella Stefanova, Clare Fogarty, Guillaume Butler-Laporte, Emily G. McDonald, Matthew P. Cheng, Andrew M. Morris, Mark Loeb et Todd C. Lee. 2022. "Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis." *Clinical Microbiology and Infection* 28 (8): 1076-1084. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.015>.
- Balaban, N. Q., S. Helaine, K. Lewis, M. Ackermann, B. Aldridge, D. I. Andersson, M. P. Brynildsen, D. Bumann, A. Camilli, J. J. Collins, C. Dehio, S. Fortune, J. M. Ghigo, W. D. Hardt, A. Harms, M. Heinemann, D. T. Hung, U. Jenal, B. R. Levin, J. Michiels, G. Storz, M. W. Tan, T. Tenson, L. Van Melderen et A. Zinkernagel. 2019. "Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence." *Nat Rev Microbiol* 17 (7): 441-448. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3>.
- Ballesteros, C., J. Vicente, G. Morriss, I. Jockney, O. Rodríguez, C. Gortázar et J. De la Fuente. 2011. "Acceptance and palatability for domestic and wildlife hosts of baits designed to deliver a tuberculosis vaccine to wild boar piglets." *Preventive Veterinary Medicine* 98 (2-3): 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.10.012>.
- Barnett, P. V., J. B. Bashiruddin, J. M. Hammond, D. W. Geale et D. J. Paton. 2010. "Toward a global foot and mouth disease vaccine bank network." *OIE Revue Scientifique et Technique* 29 (3): 593-602. <https://doi.org/10.20506/rst.29.3.2000>.
- Barrey, S., S. Dubuisson-Quellier, S. Gojard et M. Plessz. 2012. "Les effets des prescriptions sur les pratiques de consommation alimentaires : rôle des positions dans la trajectoire de vie et des ressources sociales " Gouverner les conduites économiques, Paris. Centre de sociologie des organisations, 18-20 juin 2012.
- Bartal, C., K. V. I. Rolston et L. Neshet. 2022. "Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options." *Infect Dis Ther* 11 (2): 683-694. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00597-w>.
- Baum, C. M., C. Kamrath, S. Bröring et H. De Steur. 2023. "Show me the benefits! Determinants of behavioral intentions towards CRISPR in the United States." *Food Quality and Preference* 107. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2023.104842>.
- Bennett, R. et K. Balcombe. 2012. "Farmers' Willingness to Pay for a Tuberculosis Cattle Vaccine." *Journal of Agricultural Economics* 63 (2): 408-424. <https://doi.org/10.1111/j.1477-9552.2011.00330.x>.
- Berndtsson, L. T., A. K. J. Nyman, E. Rivera et B. Klingeborn. 2011. "Factors associated with the success of rabies vaccination of dogs in Sweden." *Acta Veterinaria Scandinavica* 53 (1). <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-22>.

- Bertrandias, L., G. Cazes-Valette et P. Gurviez. 2021. "La préoccupation du bien-être animal, quels effets sur la consommation de viande ?" *Décisions Marketing* 103 (3): 83-105.
- Bismuth, R., A. Demaret, A. Di Concetto, A. S. Epstein, M. Rouxel et Y. Soubigou. 2018. "Competing standards in animal welfare labelling." *Revue Internationale de Droit Economique* 32 (3): 369-392. <https://doi.org/10.3917/ride.323.0369>.
- Bocklund A., T. Halasa, L.E. Christiansen, C. Enøe. 2013. "Comparing control strategies against foot-and-mouth disease: will vaccination be cost-effective in Denmark?" *Preventive Veterinary Medicine* 111 (3-4): 208-219.
- Boireau, C., N. Jarrige, G. Cazeau, E. Jouy, M. Haenni, C. Philippon, D. Calavas, J.Y. Madec, A. Leblond et E. Gay. 2018. "Représentativité et couverture du Résapath, le réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales." *Bulletin épidémiologique* (82): 1-4.
- Boireau, Clémence. 2019. "Antibiorésistance en santé animale en France : caractérisation à des fins d'évaluation et de lutte et mises en perspective dans un contexte One Health." Thèse de doctorat, Université de Lyon. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02305431>.
- Borja, E., L.F. Borja, R. Prasad, T. Tunabuna, J-ALML. Toribio 2018. "A Retrospective Study on Bovine Tuberculosis in Cattle on Fiji: Study Findings and Stakeholder Responses." *Frontiers in Veterinary Science* 5 (270).
- Bovay, J. et D. A. Sumner. 2019. "Animal welfare, ideology, and political labels: Evidence from California's proposition 2 and massachusetts's question 3." *Journal of Agricultural and Resource Economics* 44 (2): 246-266.
- Brinkmann, I. 2012. "The new animal welfare label: Backgrounds, criteria, current status." *Tierärztliche Umschau* 67 (6): 234-235.
- Buckley, Gillian J. and Guy H. Palmer. 2021. *Combating Antimicrobial Resistance and Protecting the Miracle of Modern Medicine*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Caporales, V., A. Giovannini et C. Zepeda. 2012. "Surveillance strategies for foot and mouth disease to prove absence of disease and absence of viral circulation." *OIE Revue Scientifique et Technique* 31 (3): 747-759. <https://doi.org/10.20506/rst.31.3.2156>.
- Carlet, J. Le Coz, P. 2015. *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques - Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques.* : Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes.
- Cassidy, A. 2012. "Vermin, Victims and Disease: UK Framings of Badgers In and Beyond the Bovine TB Controversy." *Sociologia Ruralis* 52 (2): 192-214. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9523.2012.00562.x>.
- Cassini, A., L. D. Högberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. S. Simonsen, M. Colomb-Cotinat, M. E. Kretzschmar, B. Devleeschauwer, M. Cecchini, D. A. Ouakrim, T. C. Oliveira, M. J. Struelens, C. Suetens et D. L. Monnet. 2019. "Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis." *Lancet Infect Dis* 19 (1): 56-66. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30605-4).
- Catry, Boudewijn. 2017. "Antimicrobial policies in animals and human health." *Archives of Public Health* 75 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s13690-017-0231-7>.
- Cavaco, L. M., H. Hasman, F. M Aarestrup, J. A Wagenaar, H. Graveland, K. Veldman, D. Mevius, A. Fetsch, B. A. Tenhagen et M. C. Porrero. 2011. "Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance." *Veterinary microbiology* 150 (3-4): 344-348.
- Cavaco, L. M., H. Hasman, M. Stegger, P. S. Andersen, R. Skov, A. C. Fluit, T. Ito et F. M. Aarestrup. 2010. "Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates." *Antimicrob Agents Chemother* 54 (9): 3605-8. <https://doi.org/10.1128/aac.00058-10>.

- Cavalié, Philippe. 2012. "Évolution 2000–2010 de la consommation d'antibiotiques en France." *Bull Epidemiol Hebd* 13: 480-484.
- Cavalié, Philippe et Karima Hider-Mlynarz. 2017. *La consommation d'antibiotiques en France en 2016*. ANSM, 18.
- Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfau M, Couvé-Deacon E, Martin C, et al.,. 2021. "Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020." *Bull Epidémiol Hebd*. (18-19): 342-5.
- Cheung, G. Y. C., J. S. Bae et M. Otto. 2021. "Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*." *Virulence* 12 (1): 547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.
- Christley, R. M., S. E. Robinson, B. Moore, C. Setzkorn et I. Donald. 2011. "Responses of farmers to introduction in England and Wales of pre-movement testing for bovine tuberculosis." *Preventive Veterinary Medicine* 100 (2): 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.02.005>.
- Ciarravino, G., P. Ibarra, E. Casal, S. Lopez, J. Espluga, J. Casal, S. Napp and A. Allepuz. 2017. "Farmer and Veterinarian Attitudes towards the Bovine Tuberculosis Eradication Programme in Spain: What Is Going on in the Field?" *Frontiers in Veterinary Science* 4 (202).
- Codex Alimentarius. 2011. Lignes directrices pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire.
- Codex Alimentarius. 2021. Résistance aux antimicrobiens - CXC 61-2005 | CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO.
- Colomb-Cotinat, Mélanie 2022. "Impact de la pandémie COVID-19 sur la prévention des infections et de l'antibiorésistance." Rencontre annuelle sur la prévention des infections associées aux soins en établissements de santé – CPIas IdF, 23 juin 2022.
- Cornish, A. R., D. Briley, B. J. Wilson, D. Raubenheimer, D. Schlosberg et P. D. McGreevy. 2020. "The price of good welfare: Does informing consumers about what on-package labels mean for animal welfare influence their purchase intentions?" *Appetite* 148. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104577>.
- Crémieux, A. C., C. Muller-Serieys, X. Panhard, F. Delatour, M. Tchimichkian, F. Mentre et A. Andremont. 2003. "Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments." *Antimicrob Agents Chemother* 47 (6): 2030-5. <https://doi.org/10.1128/aac.47.6.2030-2035.2003>.
- Crespo-Piazuelo, Daniel et Peadar Lawlor. 2021. "Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation." *Irish Veterinary Journal* 74. <https://doi.org/10.1186/s13620-021-00200-7>.
- D'Souza, A. W., M. Boolchandani, S. Patel, G. Galazzo, J. M. van Hattem, M. S. Arcilla, D. C. Melles, M. D. de Jong, C. Schultsz, G. Dantas et J. Penders. 2021. "Destination shapes antibiotic resistance gene acquisitions, abundance increases, and diversity changes in Dutch travelers." *Genome Med* 13 (1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00893-z>.
- D'Costa, Vanessa M., Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, Grant Zazula, Fabrice Calmels, Regis Debruyne, G. Brian Golding, Hendrik N. Poinar et Gerard D. Wright. 2011. "Antibiotic resistance is ancient." *Nature* 477 (7365): 457-461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>.
- D'Souza, Alaric W., Manish Boolchandani, Sanket Patel, Gianluca Galazzo, Jarne M. van Hattem, Maris S. Arcilla, Damian C. Melles, Menno D. de Jong, Constance Schultsz, Martin C. J. Bootsma, Perry J. van Genderen, Abraham Goorhuis, Martin P. Grobusch, Nicky Molhoek, Astrid M. L. Oude Lashof, Ellen E. Stobberingh, Henri A. Verbrugh, Gautam Dantas, John Penders et Combat Consortium. 2021. "Destination shapes antibiotic resistance gene acquisitions, abundance increases, and diversity changes in Dutch travelers." *Genome Medicine* 13 (1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00893-z>.

- Damborg, P., E. M. Broens, B. B. Chomel, S. Guenther, F. Pasmans, J. A. Wagenaar, J. S. Weese, L. H. Wieler, U. Windahl, D. Vanrompay et L. Guardabassi. 2016. "Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions." *Journal of Comparative Pathology* 155 (1, Supplement 1): S27-S40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.03.004>.
- Damme, K., C. Kepple, M. Hausleitne, J. Bachmeier, J. Hartmann, H. Louton et E. Rauch. 2015. "Test of different premium broiler genotypes under animal welfare label conditions. Part I: Fattening and slaughter yield." *Archiv fur Geflugelkunde* 79: 1-10. <https://doi.org/10.1399/eps.2015.85>.
- Day, M. J., K. L. Hopkins, D. W. Wareham, M. A. Toleman, N. Elviss, L. Randall, C. Teale, P. Cleary, C. Wiuff, M. Doumith, M. J. Ellington, N. Woodford et D. M. Livermore. 2019. "Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in human-derived and foodchain-derived samples from England, Wales, and Scotland: an epidemiological surveillance and typing study." *Lancet Infect Dis* 19 (12): 1325-1335. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30273-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30273-7).
- Dean, R. S., D. U. Pfeiffer et V. J. Adams. 2012. "Feline vaccination practices and protocols used by veterinarians in the United Kingdom." *Veterinary Journal* 194 (1): 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.024>.
- Dégi, J., O. A. Moțco, D. M. Dégi, T. Suici, M. Mareș, K. Imre et R. T. Cristina. 2021. "Antibiotic Susceptibility Profile of *Pseudomonas aeruginosa* Canine Isolates from a Multicentric Study in Romania." *Antibiotics (Basel)* 10 (7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070846>.
- Delgado, A. H., B. Norby, H.M. Scott, W. Dean, W.A. McIntosh, E. Bush 2014. "Distribution of cow-calf producers' beliefs about reporting cattle with clinical signs of foot-and-mouth disease to a veterinarian before or during a hypothetical outbreak." *Preventive Veterinary Medicine* 117 (3-4): 505-517.
- Delpont, M., V. Blondel, L. Robertet, H. Duret, J.L. Guerin, J.P. Vaillancourt, M.C. Paul. 2018. "Biosecurity practices on foie gras duck farms, Southwest France." *Prev Vet Med* 158: 78-88.
- DGAL. 2021. *Bilan des plans de surveillance et plans de contrôle en 2020*. <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>, 178 p.
- DGAL. 2022a. *Bilan des plans de surveillance et plans de contrôle en 2021*. <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>, 129 p.
- DGAL. 2022b. Écoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2022).
- Doidge, C. C. Hudson, F. Lovatt, J. Kaler. 2019. "To prescribe or not to prescribe? A factorial survey to explore veterinarians' decision making when prescribing antimicrobials to sheep and beef farmers in the UK." *PLoS ONE* 14 (4).
- Dressler, J. B., R. L. Smith, L. W. Tauer, Y. H. Schukken et Y. T. Grohn. 2010. "Economic analysis of the cross-reactivity of Johne's disease vaccination with tuberculosis in dairy cattle." *American Journal of Agricultural Economics* 92 (5): 1446-1455. <https://doi.org/10.1093/ajae/aaq075>.
- Duncan, I. J. H., M. Park et A. E. Malleau. 2012. "Global Animal Partnership's 5-Step™ Animal Welfare Rating Standards: A welfare-labelling scheme that allows for continuous improvement." *Animal Welfare* 21 (SUPPL. 1): 113-116. <https://doi.org/10.7120/096272812X13345905673926>.
- Ebata, A., H. MacGregor, M. Loevinsohn, K. Su Win. 2020. "Why behaviours do not change: structural constraints that influence household decisions to control pig diseases in Myanmar." *Prev Vet Med* 183.
- ECDC. 2022a. "35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA."
- ECDC. 2022b. "Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020." Dernière mise à jour 2022/07/25/T14:00:00+0200. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020>.
- ECDC/EMEA. 2009. *The bacterial challenge: time to react*. 42p.

- EFSA/ECDC. 2022. "The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020 | EFSA."
- EFSA/ECDC. 2023. "The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021." *Efsa j* 21 (3): e07867. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867>.
- EFSA/ECDC/EMA. 2009. "Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections." *EFSA Journal* 7 (11): 1372. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1372>.
- Elbers, A. R. W., M. J. Gorgievski-Duijvesteijn, K. Zarafshani et G. Koch. 2010. "To report or not to report: A psychosocial investigation aimed at improving early detection of avian influenza outbreaks." *OIE Revue Scientifique et Technique* 29 (3): 435-449. <https://doi.org/10.20506/rst.29.3.1988>.
- EMA. 2015. *Reflection paper on the risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-antimicrobial-resistance-transfer-companion-animals_en.pdf.
- EMA. 2019. *Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf.
- EMA/EFSA. 2017. "EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA)." *EFSA Journal*, 15 (1): 1-245. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4666>.
- EMA/ESVAC. 2020. *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 (EMA/24309/2020)*.
- Enticott, G. 2016. "Market instruments, biosecurity and place-based understandings of animal disease." *Journal of Rural Studies* 45: 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2016.04.008>.
- Enticott, G., D. Maye, R. Fisher, B. Ilber, J. Kirwan. 2014. "Badger vaccination: dimensions of trust and confidence in the governance of animal disease." *Environment and Planning A* 46 (12): 2881-2887.
- European Centre for Disease Prevention and Control. "European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)." Consulté le 08 mars 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>.
- European Commission. 2017. Progress report 2017 EU AMR Action Plan.
- Eveillard, M., M. Kempf, O. Belmonte, H. Pailhoriès et M. L. Joly-Guillou. 2013. "Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections." *Int J Infect Dis* 17 (10): e802-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.03.021>.
- FAO/Ministry of Environment and Food of Denmark. 2019. Tackling antimicrobial use and resistance in pig production. Lessons learned in Denmark. Rome.
- FAO/SLU. 2020. Tackling antimicrobial use and resistance in dairy cattle. Lessons learned in Sweden. Rome.
- Figuié, M., A.T. Pham et P. Moustier. 2013. "Grippe aviaire dans la filière. La réorganisation du secteur agro-industriel au Vietnam." *Revue d'Etudes en Agriculture et Environnement* 94 (4): 397-419.
- Fischer, J., M. San José, N. Roschanski, S. Schmogger, B. Baumann, A. Irrgang, A. Friese, U. Roesler, R. Helmuth et B. Guerra. 2017. "Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in three German swine farms in 2011 and 2012." *Vet Microbiol* 200: 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.026>.
- Fortané, N., F. Bonnet-Beaugrand, A. Hémonic, C. Samedi, A. Savy, C. Belloc. 2015. "Learning processes and trajectories for the reduction of antibiotic use in pig farming: A qualitative approach." *Antibiotics* 4 (4): 435-454.

- Fournie, G., J. Guitian, S. Desvaux, V. C. Cuong, D. H. Dung, D. U. Pfeiffer, P. Mangtani et A. C. Ghani. 2013. "Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (22): 9177-9182. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110>.
- Frazer, J. L., N. R. Perkins et D. Pitt. 2011. "Role of personal decontamination in preventing the spread of equine influenza." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 120-124. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00763.x>.
- Frössling, J., Nöremark M. 2016. "Differing perceptions. Swedish farmers's view of Infectious disease control." *Veterinary Medicine and Science* 2 (1): 54-68.
- Garcia-Fierro, R., A. Drapeau, M. Dazas, E. Saras, C. Rodrigues, S. Brisse, J. Y. Madec et M. Haenni. 2022. "Comparative phylogenomics of ESBL-, AmpC- and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* originating from companion animals and humans." *J Antimicrob Chemother* 77 (5): 1263-1271. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac041>.
- Garcia-Graells, C., B. Berbers, B. Verhaegen, K. Vanneste, K. Marchal, N. H. C. Roosens, N. Botteldoorn et S. C. J. De Keersmaecker. 2020. "First detection of a plasmid located carbapenem resistant bla(VIM-1) gene in *E. coli* isolated from meat products at retail in Belgium in 2015." *Int J Food Microbiol* 324: 108624. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108624>.
- Garner, M. G., B. Cowled, I. J. East, B. J. Moloney et N. Kung. 2011. "Evaluating the effectiveness of the response to equine influenza in the Australian outbreak and the potential role of early vaccination." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 143-145. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00769.x>.
- Gentilini, F., M. E. Turba, F. Pasquali, D. Mion, N. Romagnoli, E. Zambon, D. Terni, G. Peirano, J. D. D. Pitout, A. Parisi, V. Sambri et R. G. Zanoni. 2018. "Hospitalized Pets as a Source of Carbapenem-Resistance." *Front Microbiol* 9: 2872. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02872>.
- Gerini, F., F. Alfnes et A. Schjøll. 2016. "Organic- and Animal Welfare-labelled Eggs: Competing for the Same Consumers?" *Journal of Agricultural Economics* 67 (2): 471-490. <https://doi.org/10.1111/1477-9552.12154>.
- Giacalone, D. et S. R. Jaeger. 2023. "Consumer acceptance of novel sustainable food technologies: A multi-country survey." *Journal of Cleaner Production* 408. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.137119>.
- Gore, Sheila M. 1987. "Biostatistics and the medical research council." *Medical Research Council News* 35: 19-20.
- Grear, D.A. J.B. Kaneene, J.J. Averill, C.T. Webb. 2014. "Local cattle movements in response to ongoing bovine tuberculosis zonation and regulations in Michigan, USA." *Prev Vet Med* 114 (3-4): 201-202.
- Groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. 2015. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. : Ministère de la Santé et des Solidarités.
- Guillemot, D, P Maugendre, C Claire Chauvin et C Sermet. 2004. "Consommation des antibiotiques en France." *BEH* 32-33: 144-147.
- Gunn, G .J., C. Heffernan, M. Hall, A. McLeod, M. Hovi 2008. "Measuring and comparing constraints to improved biosecurity amongst GB farmers, veterinarians and the auxiliary industries." *Preventive Veterinary Medicine* 15 (84(3-4)): 310-323.
- Habacher, G., T. Gruffydd-Jones et J. Murray. 2010. "Use of a web-based questionnaire to explore cat owners' attitudes towards vaccination in cats." *Veterinary Record* 167 (4): 122-127. <https://doi.org/10.1136/vr.b4857>.
- Hadfield, C. A. et L. A. Clayton. 2011. "Fish quarantine: Current practices in public zoos and aquaria." *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 42 (4): 641-650. <https://doi.org/10.1638/2011-0034.1>.
- Haenni, M., M. Bour, P. Châtre, J. Y. Madec, P. Plésiat et K. Jeannot. 2017. "Resistance of Animal Strains of *Pseudomonas aeruginosa* to Carbapenems." *Front Microbiol* 8: 1847. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01847>.

- Haenni, M., D. Hocquet, C. Ponsin, P. Cholley, C. Guyeux, J. Y. Madec et X. Bertrand. 2015. "Population structure and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from animal infections in France." *BMC Vet Res* 11: 9. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0324-x>.
- Hammerum, A. M., J. Larsen, V. D. Andersen, C. H. Lester, T. S. Skovgaard Skytte, F. Hansen, S. S. Olsen, H. Mordhorst, R. L. Skov, F. M. Aarestrup et Y. Agersø. 2014. "Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins." *J Antimicrob Chemother* 69 (10): 2650-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dku180>.
- Hayashi, W., K. Izumi, S. Yoshida, S. Takizawa, K. Sakaguchi, K. Iyori, K. I. Minoshima, S. Takano, M. Kitagawa, Y. Nagano et N. Nagano. 2021. "Antimicrobial Resistance and Type III Secretion System Virulotypes of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Dogs and Cats in Primary Veterinary Hospitals in Japan: Identification of the International High-Risk Clone Sequence Type 235." *Microbiol Spectr* 9 (2): e0040821. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00408-21>.
- HCSP. 2017. *Complément d'information aux mesures de maîtrise de la diffusion recommandées dans l'avis du HCSP du 27 septembre 2016 au regard de l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (mcr-1) chez les entérobactéries*. Haut Conseil de la Santé Publique (Paris). <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=616>.
- Heerwagen, L. R., M. R. Mørkbak, S. Denver, P. Sandøe et T. Christensen. 2015. "The Role of Quality Labels in Market-Driven Animal Welfare." *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 28 (1): 67-84. <https://doi.org/10.1007/s10806-014-9521-z>.
- Heinola, K., T. Kauppinen, J. K. Niemi, E. Wallenius et S. Raussi. 2021. "Comparison of 12 different animal welfare labeling schemes in the pig sector." *Animals* 11 (8). <https://doi.org/10.3390/ani11082430>.
- Heise, H., W. Pirsich et L. Theuvsen. 2014. "Improved Process Quality through Certification Systems: An Assessment of Selected Animal Welfare Labels." *International Journal on Food System Dynamics* 5 (1): 23-33. <https://doi.org/10.18461/ijfsd.v5i1.513>.
- Heise, H., W. Pirsich et L. Theuvsen. 2016. "Criteria based evaluation of European animal welfare labels." *Berichte uber Landwirtschaft* 94 (1).
- Held, N., H. J. Hedrich et A. Bleich. 2011. "Successful sanitation of an EDIM-infected mouse colony by breeding cessation." *Laboratory Animals* 45 (4): 276-279. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010150>.
- Helliwell, R., C. Morris, S. Raman. 2019. "Can resistant infections be perceptible in UK dairy farming?" *Palgrave Communications* 5 (1).
- Hérivaux, A., H. Pailhoriès, C. Quinqueneau, C. Lemarié, M. L. Joly-Guillou, N. Ruvoen, M. Eveillard et M. Kempf. 2016. "First report of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* carriage in pets from the community in France." *Int J Antimicrob Agents* 48 (2): 220-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.03.012>.
- Hernández-Jover, M., N. Cogger, P. A. J. Martin, N. Schembri, P. K. Holyoake et J. A. L. M. L. Toribio. 2011. "Evaluation of post-farm-gate passive surveillance in swine for the detection of foot and mouth disease in Australia." *Preventive Veterinary Medicine* 100 (3-4): 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.03.011>.
- Higgins, V., M. Bryant, M. Hernández-Jover, L. Rast, C. McShane. 2018. "Devolved Responsibility and On-Farm Biosecurity: Practices of Biosecure Farming Care in Livestock Production." *Sociologia Ruralis* 58 (1): 20-39.
- Highfield, L. D., M. P. Ward, S. W. Laffan, B. Norby et G. G. Wagner. 2010. "The impact of potential mitigation strategies on the predicted spread of foot and mouth disease in white-tailed deer in south Texas." *Preventive Veterinary Medicine* 94 (3-4): 282-288. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.01.015>.
- Hodge, C. T.T. Deneke, M.A. Endalew, H.L. Moore. 2020. "Acceptability and feasibility of proposed control and prevention strategies for bovine tuberculosis among Ethiopian dairy farmers and associated professionals." *Preventive Veterinary Medicine* 185.

- Holmes, C. L., M. T. Anderson, H. L. T. Mobley et M. A. Bachman. 2021. "Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia." *Clin Microbiol Rev* 34 (2). <https://doi.org/10.1128/cmr.00234-20>.
- Huijbers, Patricia M. C., Elisabeth A. M. Graat, Angela H. A. M. van Hoek, Christiaan Veenman, Mart C. M. de Jong et Engeline van Duijkeren. 2016. "Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a broiler flock without antibiotic use." *Preventive Veterinary Medicine* 131: 12-19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.07.001>.
- Humblet, M. F., S. Vandeputte, A. Albert, C. Gosset, N. Kirschvink, E. Haubruge, F. Fecher-Bourgeois, P. P. Pastoret et C. Saegerman. 2012. "Multidisciplinary and evidence-based method for prioritizing diseases of food-producing animals and zoonoses." *Emerg Infect Dis* 18 (4): e1. <https://doi.org/10.3201/eid1804.111151>.
- Ibrahim, S., N. Al-Saryi, I. M. S. Al-Kadmy et S. N. Aziz. 2021. "Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals." *Mol Biol Rep* 48 (10): 6987-6998. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>.
- Idrees, M., S. Sawant, N. Karodia et A. Rahman. 2021. "Staphylococcus aureus Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies." *Int J Environ Res Public Health* 18 (14). <https://doi.org/10.3390/ijerph18147602>.
- Ilham, N. et M. Iqbal. 2011. "Factors determining farmers' decision on highly pathogenic avian influenza vaccination at the small poultry farms in Western Java." *Media Peternakan* 34 (3): 219-227. <https://doi.org/10.5398/medpet.2011.34.3.219>.
- INRA, 2018, "Réduire l'usage des antibiotiques en élevage. Dossier de presse.."
- Janda, J. M. et S. L. Abbott. 2021. "The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes." *Clin Microbiol Rev* 34 (2). <https://doi.org/10.1128/cmr.00174-20>.
- Jori, F., E. Chenais, F. Boinas, P. Busauskas, S. Dhollander, L. Fleischmann, E. Olsevskis, J. M. Rijks, K. Schulz, H. H. Thulke, A. Viltrop et K. Stahl. 2020. "Application of the World Café method to discuss the efficiency of African swine fever control strategies in European wild boar (*Sus scrofa*) populations." *Preventive Veterinary Medicine* 185. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105178>.
- Jousset, A.B, Emeraud C, Bonnin R.A, Naas T, Dortet L. 2021. "Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020." *Bull Epidémiol Hebd.* (18-19): 351-8.
- Jouy, E., Le Devendec L., Touzain F., Le Caër V., Lemoine T., Marois-Créhan C., De Boisséson C., Kempf I., Blanchard Y., Chauvin C. 2022. "Prévalence du SARM dans les élevages de porcs en France." 42ème RICAI, Paris, 12 et 13 décembre 2022.
- Kaesbohrer, A., K. Bakran-Lebl, A. Irrgang, J. Fischer, P. Kämpf, A. Schiffmann, C. Werckenthin, M. Busch, L. Kreienbrock et K. Hille. 2019. "Diversity in prevalence and characteristics of ESBL/pAmpC producing *E. coli* in food in Germany." *Vet Microbiol* 233: 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.025>.
- Karakonstantis, S., E. I. Kritsotakis et A. Gikas. 2020. "Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems." *Infection* 48 (6): 835-851. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01520-6>.
- Karimuribo, E. D., K. Sayalel, E. Beda, N. Short, P. Wambura, L. G. Mboera, L. J. M. Kusiluka et M. M. Rweyemamu. 2012. "Towards one health disease surveillance: The southern African Centre For Infectious Disease Surveillance approach." *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 79 (2). <https://doi.org/10.4102/ojvr>.

- Kaspar, U., A. von Lützu, A. Schlattmann, U. Roesler, R. Köck et K. Becker. 2018. "Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany." *PLoS One* 13 (12): e0208364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208364>.
- Keenan, C., C. Saunders, S. Price, S. Hinchliffe, R. A. McDonald. 2020. "From Conflict to Bridges: Towards Constructive Use of Conflict Frames in the Control of Bovine Tuberculosis." *Sociologia Ruralis* 60 (2): 482-504.
- Kehlbacher, A., R. Bennett et K. Balcombe. 2012. "Measuring the consumer benefits of improving farm animal welfare to inform welfare labelling." *Food Policy* 37 (6): 627-633. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2012.07.002>.
- Kim, J. S., N. Chowdhury, R. Yamasaki et T. K. Wood. 2018. "Viable but non-culturable and persistence describe the same bacterial stress state." *Environ Microbiol* 20 (6): 2038-2048. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14075>.
- Kirby, A. T., J. L. Traub-Dargatz, A. E. Hill, L. R. Kogan, P. S. Morley et J. C. Heird. 2010. "Development, application, and validation of a survey for infectious disease control practices at equine boarding facilities." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237 (10): 1166-1172. <https://doi.org/10.2460/javma.237.10.1166>.
- Kittl, S., I. Brodard, D. Heim, P. Andina-Pfister et G. Overesch. 2020. "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains in Swiss Pigs and Their Relation to Isolates from Farmers and Veterinarians." *Appl Environ Microbiol* 86 (5). <https://doi.org/10.1128/aem.01865-19>.
- Kjaer, G. 2018. "Introducing a new danish animal welfare label." *European Food and Feed Law Review* 13 (1): 53-54.
- Klotz, Peter, Lisa Jacobmeyer, Ivonne Stamm, Ursula Leidner, Yvonne Pfeifer, Torsten Semmler, Ellen Prenger-Berninghoff et Christa Ewers. 2017. "Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ST294 harbouring the OXA-72 carbapenemase from a captive grey parrot." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73 (4): 1098-1100. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx490>.
- Larramendy, S., A. Gaultier, J. P. Fournier, J. Caillon, L. Moret et F. Beaudeau. 2021. "Local characteristics associated with higher prevalence of ESBL-producing Escherichia coli in community-acquired urinary tract infections: an observational, cross-sectional study." *J Antimicrob Chemother* 76 (3): 789-795. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa514>.
- Lassoued, R., J. Music, S. Charlebois et S. J. Smyth. 2023. "Canadian Consumers' Perceptions of Sustainability of Food Innovations." *Sustainability (Switzerland)* 15 (8). <https://doi.org/10.3390/su15086431>.
- Lemos, E. V., F. P. de la Hoz, T. R. Einarson, W. F. McGhan, E. Quevedo, C. Castañeda et K. Kawai. 2014. "Carbapenem resistance and mortality in patients with Acinetobacter baumannii infection: systematic review and meta-analysis." *Clin Microbiol Infect* 20 (5): 416-23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>.
- Lhermie, G., P. Sauvage, L. Verteramo Chiu, D. Raboisson, H. Morgan Scott, L. William Tauer et Y. Tapio Grohn. 2020. "Economic effects of policy options restricting antimicrobial use for high risk cattle placed in U.S. feedlots." *PLoS ONE* 15 (9 September).
- Lhermie, G., Y. Tapio Gröhn et D. Raboisson. 2017. "Addressing antimicrobial resistance: an overview of priority actions to prevent suboptimal antimicrobial use in food-animal production." *Frontiers in Microbiology* 7 (2114).
- Lindberg, S. A., D. J. Peters et C. L. Cummings. 2023. "Gene-Edited Food Adoption Intentions and Institutional Trust in the United States: Benefits, Acceptance, and Labeling☆." *Rural Sociology*. <https://doi.org/10.1111/ruso.12480>.
- Lipworth, S., K. D. Vihta, K. K. Chau, J. Kavanagh, T. Davies, S. George, L. Barker, A. Vaughan, M. Andersson, K. Jeffery, S. Oakley, M. Morgan, T. E. A. Peto, D. W. Crook, A. S. Walker et N. Stoesser. 2021. "Ten Years of Population-Level Genomic Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Serotype Surveillance Informs Vaccine Development for Invasive Infections." *Clin Infect Dis* 73 (12): 2276-2282. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab006>.

- Little, R.A. 2019. "Negotiated management strategies for bovine tuberculosis: Enhancing risk mitigation in Michigan and the UK." *Frontiers in Veterinary Science* 6 (March).
- Livingstone, P., N. Hancox. 2018. "Managing bovine tuberculosis: successes and issues." Dans *Bovine Tuberculosis*, édité par M. et al. Chambers, 225-247. : CABI.
- Louton, H., C. Keppler, M. Erhard, O. van Tuijl, J. Bachmeier, K. Damme, S. Reese et E. Rauch. 2019. "Animal-based welfare indicators of 4 slow-growing broiler genotypes for the approval in an animal welfare label program." *Poultry Science* 98 (6): 2326-2337. <https://doi.org/10.3382/ps/pez023>.
- Lübbert, C., C. Baars, A. Dayakar, N. Lippmann, A. C. Rodloff, M. Kinzig et F. Sörgel. 2017. "Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens." *Infection* 45 (4): 479-491. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1007-2>.
- Ludden, C., K. E. Raven, D. Jamrozy, T. Gouliouris, B. Blane, F. Coll, M. de Goffau, P. Naydenova, C. Horner, J. Hernandez-Garcia, P. Wood, N. Hadjirin, M. Radakovic, N. M. Brown, M. Holmes, J. Parkhill et S. J. Peacock. 2019. "One Health Genomic Surveillance of *Escherichia coli* Demonstrates Distinct Lineages and Mobile Genetic Elements in Isolates from Humans versus Livestock." *mBio* 10 (1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02693-18>.
- Lupo, A., P. Châtre, C. Ponsin, E. Saras, H. J. Boulouis, N. Keck, M. Haenni et J. Y. Madec. 2017. "Clonal Spread of *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 25 Carrying blaOXA-23 in Companion Animals in France." *Antimicrob Agents Chemother* 61 (1). <https://doi.org/10.1128/aac.01881-16>.
- Lupo, A., M. Haenni et J. Y. Madec. 2018. "Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp." *Microbiol Spectr* 6 (3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0007-2017>.
- Lyll, J., R. M. Irvine, A. Sherman, T. J. McKinley, A. Núñez, A. Purdie, L. Outtrim, I. H. Brown, G. Rolleston-Smith, H. Sang et L. Tiley. 2011. "Suppression of avian influenza transmission in genetically modified chickens." *Science* 331 (6014): 223-226. <https://doi.org/10.1126/science.1198020>.
- Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber et D. L. Monnet. 2012. "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance." *Clin Microbiol Infect* 18 (3): 268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
- Major, D. A. 2011. "Hygiene practices to prevent the spread of equine influenza by humans." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 124-125. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00765.x>.
- Makita, K., E. Steenbergen, L. Haruta, S. Hossain, Y. Nakahara, Y. Tamura, T. Watanabe, H. Kadowaki, S. Asakura. 2020. "Quantitative Understanding of the Decision-Making Process for Farm Biosecurity Among Japanese Livestock Farmers Using the KAP-Capacity Framework." *Frontiers in Veterinary Science* 7.
- Mallioris, P., G. Teunis, G. Lagerweij, P. Joosten, J. Dewulf, J. A. Wagenaar, A. Stegeman et L. Mughini-Gras. 2022. "Biosecurity and antimicrobial use in broiler farms across nine European countries: toward identifying farm-specific options for reducing antimicrobial usage." *Epidemiol Infect* 151: e13. <https://doi.org/10.1017/s0950268822001960>.
- Marescotti, M. E., V. Caputo, E. Demartini et A. Gaviglio. 2020. "Consumer preferences for wild game cured meat label: do attitudes towards animal welfare matter?" *International Food and Agribusiness Management Review* 23 (4): 599-618. <https://doi.org/10.22434/IFAMR2019.0203>.
- Marette, S., J. Beghin, A. C. Disdier et E. Mojduszka. 2023. "Can foods produced with new plant engineering techniques succeed in the marketplace? A case study of apples." *Applied Economic Perspectives and Policy* 45 (1): 414-435. <https://doi.org/10.1002/aep.13208>.

- Martin, A., K. Fahrbach, Q. Zhao et T. Lodise. 2018. "Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis." *Open Forum Infect Dis* 5 (7): ofy150. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>.
- Matamoros, S., J. M. van Hattem, M. S. Arcilla, N. Willemse, D. C. Melles, J. Penders, T. N. Vinh, N. Thi Hoa, M. C. J. Bootsma, P. J. van Genderen, A. Goorhuis, M. Grobusch, N. Molhoek, A. M. L. Oude Lashof, E. E. Stobberingh, H. A. Verbrugh, M. D. de Jong et C. Schultsz. 2017. "Global phylogenetic analysis of *Escherichia coli* and plasmids carrying the *mcr-1* gene indicates bacterial diversity but plasmid restriction." *Sci Rep* 7 (1): 15364. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15539-7>.
- Mather, C. et A. Marshall. 2011. "Living with disease? Biosecurity and avian influenza in ostriches." *Agriculture and Human Values* 28 (2): 153-165. <https://doi.org/10.1007/s10460-010-9271-0>.
- Maye, D., G. Enticott, R. Naylor, B. Ilbery, J. Kirwan. 2014. "Animal disease and narrative of nature: farmer's reactions to the neoliberal governance of bovine tuberculosis." *Journal of Rural Studies* 36 (October): 401-410.
- McEwen, Scott A et Peter J Collignon. 2018. "Antimicrobial resistance: a one health perspective." *Antimicrobial resistance in bacteria from livestock and companion animals*: 521-547.
- Meijs, A. P., E. F. Gijssbers, P. D. Hengeveld, C. Veenman, A. M. van Roon, Aham van Hoek, S. C. de Greeff, E. van Duijkeren et C. M. Dierikx. 2020. "Do vegetarians less frequently carry ESBL/pAmpC-producing *Escherichia coli*/Klebsiella pneumoniae compared with non-vegetarians?" *J Antimicrob Chemother* 75 (3): 550-558. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz483>.
- Melo, L. C., M. N. Boisson, E. Saras, C. Médaille, H. J. Boulouis, J. Y. Madec et M. Haenni. 2017. "OXA-48-producing ST372 *Escherichia coli* in a French dog." *J Antimicrob Chemother* 72 (4): 1256-1258. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw531>.
- Mendes, A.J., D.T.Haydon, E. McIntosh, N. Hanley, J.E.B. Halliday. 2020. "Socially vs. Privately Optimal Control of Livestock Diseases: A Case for Integration of Epidemiology and Economics." *Frontiers in Veterinary Science* 7.
- Mendez, D. H., J. Kelly, P. Buttner, M. Nowak, R. Speare 2014. "Management of the slowly emerging zoonosis, Hendra virus, by private veterinarians in Queensland, Australia: A qualitative study." *BMC Veterinary Research* 10 (1).
- Métrás, R., R. J. Soares Magalhaes, Q. Hoang Dinh, G. Fournié, J. Gilbert, D. Do Huu, D. Roland-Hoist, J. Otte et D. U. Pfeiffer. 2011. "An assessment of the feasibility of a poultry tracing scheme for smallholders in Vietnam." *OIE Revue Scientifique et Technique* 30 (3): 703-714. <https://doi.org/10.20506/rst.30.3.2072>.
- More, S. J. 2020. "European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production." *Ir Vet J* 73: 2.
- Moulin, G., P. Cavalieri, I. Pellanne, A. Chevance, A. Laval, Y. Millemann, P. Colin, C. Chauvin et 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 (3): 617-625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn213>.
- Mourits, M. C. M., M. A. P. M. van Asseldonk et R. B. M. Huirne. 2010. "Multi Criteria Decision Making to evaluate control strategies of contagious animal diseases." *Preventive Veterinary Medicine* 96 (3-4): 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.06.010>.
- Msoffe, P. L. M., D. Bunn, A. P. Muhairwa, M. M. A. Mtambo, H. Mwamhehe, A. Msago, M. R. S. Mlozi et C. J. Cardona. 2010. "Implementing poultry vaccination and biosecurity at the village level in Tanzania: A social strategy to promote health in free-range poultry populations." *Tropical Animal Health and Production* 42 (2): 253-263. <https://doi.org/10.1007/s11250-009-9414-8>.
- Mughini-Gras, L., A. Dorado-García, E. van Duijkeren, G. van den Bunt, C. M. Dierikx, M. J. M. Bonten, M. C. J. Bootsma, H. Schmitt, T. Hald, E. G. Evers, A. de Koeijer, W. van Pelt, E. Franz, D. J. Mevius et D. J. J. Heederik. 2019. "Attributable sources of community-acquired carriage of

- Escherichia coli containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study." *Lancet Planet Health* 3 (8): e357-e369. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(19\)30130-5](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(19)30130-5).
- Mulchandani, R., Y. Wang, M. Gilbert et T. P. Van Boeckel. 2023. "Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030." *PLOS Glob Public Health* 3 (2): e0001305. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>.
- Müller, F. T. et C. M. Freuling. 2018. "Rabies control in Europe: an overview of past, current and future strategies." *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 37 (2): 409-419.
- Murray, CJ, KS Ikuta, F Sharara, L Swetschinski, GR Aguilar, A Gray et M Naghavi. 2022. "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis." *The Lancet* 399 (10325): 629-655.
- Nales, P. et A. R. H. Fischer. 2023. "Breeding by intervening: Exploring the role of associations and deliberation in consumer acceptance of different breeding techniques." *Public Understanding of Science*. <https://doi.org/10.1177/09636625231168087>.
- Nedić, D., M. Tešić, M. Baltić, B. Plavšić, T. Nada, M. Mirilović et M. Rajković. 2011. "Management and control program for suppression and eradication of classical swine fever in Serbia." *Acta Veterinaria* 61 (2-3): 295-307. <https://doi.org/10.2298/AVB1103295N>.
- Nicolas-Chanoine, M. H., M. Vigan, C. Laouénan et J. Robert. 2019. "Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38 (2): 383-393. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
- Norris, J. M., A. Zhuo, M. Govendir, S. J. Rowbotham, M. Labbate, C. Degeling, G. L. Gilbert, D. Dominey-Howes et M. P. Ward. 2019. "Factors influencing the behaviour and perceptions of Australian veterinarians towards antibiotic use and antimicrobial resistance." *PLoS ONE* 14 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223534>.
- Nuangmek, A., S. Rojanasthien, P. Yamsakul, P. Tadee, V. Thamlikitkul, N. Tansakul, M. Suwan, S. Chotinun, T. Prasertsee et P. Patchanee. 2020. "Factors associated with irrational antimicrobial use on pig and layer farms in Chiang Mai–Lamphun and Chon Buri provinces, Thailand." *Veterinary Integrative Sciences* 18 (3): 217-243.
- Olea-Popelka, F., Z. Freeman, P. White, E. Costello, J. O'Keeffe, K. Frankena, W. Martin et S. More. 2012. "Relative effectiveness of Irish factories in the surveillance of slaughtered cattle for visible lesions of tuberculosis, 2005-2007." *Irish Veterinary Journal* 65 (1). <https://doi.org/10.1186/2046-0481-65-2>.
- Om, C. et M. L. McLaws. 2016. "Antibiotics: Practice and opinions of Cambodian commercial farmers, animal feed retailers and veterinarians." *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 5 (1). <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0147-y>.
- OMS. 2016. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux microbiens.
- OMS. 2019. *Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA)*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325035>.
- OMSA. 2021. "Résistance aux antimicrobiens : intensifier la lutte - OIE." Dernière mise à jour 2021/06/03/T08:42:50+00:00. <https://www.report2020oie.fr/fr/resistance-aux-antimicrobiens-lutte/>.
- Opatowski, M., P. Tuppin, K. Cosker, M. Touat, G. De Lagasnerie, D. Guillemot, J. Salomon, C. Brun-Buisson, L. Watier. 2019. "Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016." *Epidemiology & Infection* 147.
- Otter, V., M. Näther et L. Theuvsen. 2018. "Culling vs. emergency vaccination: A comparative economic evaluation of strategies for controlling classical swine fever in the EU." *Livestock Science* 207: 133-146.
- Ozturk, Y., S. Celik, E. Sahin, M. N. Acik et B. Cetinkaya. 2019. "Assessment of Farmers' Knowledge, Attitudes and Practices on Antibiotics and Antimicrobial Resistance." *Animals (Basel)* 9 (9). <https://doi.org/10.3390/ani9090653>.

- Pailhoriès, H., M. Kempf, O. Belmonte, M. L. Joly-Guillou et M. Eveillard. 2016. "First case of OXA-24-producing *Acinetobacter baumannii* in cattle from Reunion Island, France." *Int J Antimicrob Agents* 48 (6): 763-764. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.005>.
- Pal, C., J. Bengtsson-Palme, E. Kristiansson et D. G. Larsson. 2015. "Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential." *BMC Genomics* 16: 964. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2153-5>.
- Paller, A. S., H. H. Kong, P. Seed, S. Naik, T. C. Scharschmidt, R. L. Gallo, T. Luger et A. D. Irvine. 2019. "The microbiome in patients with atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* 143 (1): 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>.
- Parent, K. B., G. Y. Miller et P. J. Hullinger. 2011. "Triggers for foot and mouth disease vaccination in the United States." *OIE Revue Scientifique et Technique* 30 (3): 789-796. <https://doi.org/10.20506/rst.30.3.2078>.
- Parker, C., R. Carey, J. De Costa et G. Scrinis. 2017. "Can the hidden hand of the market be an effective and legitimate regulator? The case of animal welfare under a labeling for consumer choice policy approach." *Regulation and Governance* 11 (4): 368-387. <https://doi.org/10.1111/rego.12147>.
- Parker, C., R. Carey et G. Scrinis. 2018. "The consumer labelling turn in farmed animal welfare politics: From the margins of animal advocacy to mainstream supermarket shelves." Dans *Alternative Food Politics: From the Margins to the Mainstream*, 193-215. : Taylor and Francis Inc.
- Partridge, S. R., S. M. Kwong, N. Firth et S. O. Jensen. 2018. "Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance." *Clin Microbiol Rev* 31 (4). <https://doi.org/10.1128/cmr.00088-17>.
- Paskin, R. 2011. "Surveillance and prevention in a non-affected state: Victoria." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 89-91. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00757.x>.
- Patterson, G., A.H. Mohr, T.P. Snider, T.A. Lindsay, P.R. Davies, T.J. Goldsmith, F. Sampedrp. 2016. "Prioritization of managed pork supply movements during a FMD outbreak in the US." *Frontiers in Veterinary Science* 3 (OCT).
- Paudel, B., D. E. Kolady, D. Just et E. Van der Sluis. 2023. "Determinants of consumer acceptance of gene-edited foods and its implications for innovators and policymakers." *Agribusiness*. <https://doi.org/10.1002/agr.21799>.
- Paumier, A., A. Asquier-Khati, S. Thibaut, T. Coeffic, O. Lemenand, S. Larramendy, B. Leclère, J. Caillon, D. Boutoille et G. Birgand. 2022. "Assessment of Factors Associated With Community-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Urinary Tract Infections in France." *JAMA Netw Open* 5 (9): e2232679. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32679>.
- Pavade, G., L. Awada, K. Hamilton et D. E. Swayne. 2011. "The influence of economic indicators, poultry density and the performance of Veterinary Services on the control of high-pathogenicity avian influenza in poultry." *OIE Revue Scientifique et Technique* 30 (3): 661-671. <https://doi.org/10.20506/rst.30.3.2064>.
- Perkins, N. R., W. R. Webster, T. Wright, I. Denney et I. Links. 2011. "Vaccination program in the response to the 2007 equine influenza outbreak in Australia." *Australian Veterinary Journal* 89 (SUPPL.1): 126-134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00766.x>.
- Perrin-Guyomard, A., M. Bruneau, P. Houée, K. Deleurme, P. Legrandois, C. Poirier, C. Soumet et P. Sanders. 2016. "Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014." *Euro Surveill* 21 (6). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2016.21.6.30135>.
- Perrin-Guyomard, Agnès, Eric Jouy, Delphine Urban, Claire Chauvin, Sophie A. Granier, Gwenaëlle Mourand, Anne Chevance, Cécile Adam, Gérard Moulin et Isabelle Kempf. 2020. "Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among *E. coli* and *Campylobacter*." *Veterinary Microbiology* 243: 108637. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108637>.
- Petit, K., C. Dunoyer, C. Fischer, J. Hars, E. Baubet, J. R. López-Olvera, S. Rossi, E. Collin, M. F. Le Potier, C. Belloc, C. Peroz, N. Rose, J. P. Vaillancourt et C. Saegerman. 2020. "Assessment of the impact of forestry and leisure activities on wild boar spatial disturbance with a potential application

- to ASF risk of spread." *Transbound Emerg Dis* 67 (3): 1164-1176. <https://doi.org/10.1111/tbed.13447>
- Pfoten, V. 2013. "The new animal welfare label from Vier Pfoten - What differentiates the label from other animal welfare seals?" *Tierärztliche Umschau* 68 (1-2): 32-34.
- Pham-Duc, P., M. A. Cook, H. Cong-Hong, H. Nguyen-Thuy, P. Padungtod, H. Nguyen-Thi et S. Dang-Xuan. 2019. "Knowledge, attitudes and practices of livestock and aquaculture producers regarding antimicrobial use and resistance in Vietnam." *PLoS One* 14 (9): e0223115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223115>.
- Pham, T. M., A. C. Büchler, A. F. Voor In 't Holt, J. A. Severin, M. C. J. Bootsma, D. Gommers, M. E. Kretzschmar et M. C. Vos. 2022. "Routes of transmission of VIM-positive *Pseudomonas aeruginosa* in the adult intensive care unit-analysis of 9 years of surveillance at a university hospital using a mathematical model." *Antimicrob Resist Infect Control* 11 (1): 55. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01095-x>.
- Pham, T. M., M. Kretzschmar, X. Bertrand et M. Bootsma. 2019. "Tracking *Pseudomonas aeruginosa* transmissions due to environmental contamination after discharge in ICUs using mathematical models." *PLoS Comput Biol* 15 (8): e1006697. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006697>.
- Phares, C. A., A. Danquah, K. Atiah, F. K. Agyei et O. T. Michael. 2020. "Antibiotics utilization and farmers' knowledge of its effects on soil ecosystem in the coastal drylands of Ghana." *PLoS ONE* 15 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228777>.
- Pierron, A., M. Revert, K. Goueslard, A. Vuagnat, J. Cottenet, E. Benzenine, J. Fresson, C. Quantin. 2015. "Évaluation de la qualité métrologique des données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) en périnatalité: étude pilote réalisée dans 3 CHU." *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 63 (4): 237-246.
- Pirscher, F. 2013. "Animal welfare labelling: Is the market the right governance structure to meet people's moral concerns?" Dans *The Ethics of Consumption: The Citizen, the Market and the Law*, 120-125. : Springer Netherlands.
- Pirsich, W., H. Heise et L. Theuvsen. 2014. Evaluation of labelling initiatives referring to animal welfare. Dans *Journal of the Austrian Society of Agricultural Economics*, : OGA-Osterreichische Gesellschaft für Agrarökonomie.
- Poirel, L., B. Berçot, Y. Millemann, R. A. Bonnin, G. Pannaux et P. Nordmann. 2012. "Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France." *Emerg Infect Dis* 18 (3): 523-5. <https://doi.org/10.3201/eid1803.111330>.
- Poizat, A., F. Bonnet-Beaugrand, A. Rault, C. Fourichon et N. Bareille. 2017. "Antibiotic use by farmers to control mastitis as influenced by health advice and dairy farming systems." *Preventive Veterinary Medicine* 146: 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.07.016>.
- Pomba, C., M. Rantala, C. Greko, K. E. Baptiste, B. Catry, E. van Duijkeren, A. Mateus, M. A. Moreno, S. Pyörälä, M. Ružauskas, P. Sanders, C. Teale, E. J. Threlfall, Z. Kunsagi, J. Torren-Edo, H. Jukes et K. Törneke. 2017. "Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals." *J Antimicrob Chemother* 72 (4): 957-968. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw481>.
- Postma, M., K. D. C. Stärk, M. Sjölund, A. Backhans, E. G. Beilage, S. Lösken, C. Belloc, L. Collineau, D. Iten, V. Visschers, E. O. Nielsen, J. Dewulf et Minapig consortium. 2015. "Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment." *Preventive Veterinary Medicine* 118 (4): 457-466. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.010>.
- Poulain, Jean-Pierre. 2016. "Restaurer la confiance face aux inquiétudes des mouvements anti. Conférence inaugurale." Colloque Ocha « Tais-toi et mange ! », Paris. OCHA.
- Pozza, G., A. Pinto, S. Crovato, G. Mascarello, L. Bano, M. Dacasto, A. Battisti, B. Bartoli, L. Ravarotto et S. Marangon. 2020. "Antimicrobial use and antimicrobial resistance: standpoint and prescribing behaviour of Italian cattle and pig veterinarians." *Italian Journal of Animal Science* 19 (1): 905-916. <https://doi.org/10.1080/1828051x.2020.1807419>.

- PRIMO. 2022a. *Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo : résultats 2020.* Santé publique France (Saint-Maurice :).
<https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/423392/full/1/498979>, 88 p.
- PRIMO. 2022b. *Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo. Résultats synthétiques, année 2021.* Santé publique France (Saint-Maurice).
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-reseau-primo>, 72 p.
- Pucken, V. B., G. Schüpbach-Regula, M. Gerber, C. S. Gross et M. Bodmer. 2019. "Veterinary peer study groups as a method of continuous education—A new approach to identify and address factors associated with antimicrobial prescribing." *PLoS ONE* 14 (9).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222497>.
- Pye, C. 2018. "Pseudomonas otitis externa in dogs." *Can Vet J* 59 (11): 1231-1234.
- Raboison, D., A. Ferchiou, P. Sans, G. Lhermie et M. Dervillé. 2020. "The economics of antimicrobial resistance in veterinary medicine: Optimizing societal benefits through mesoeconomic approaches from public and private perspectives." *One Health* 10.
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100145>.
- Rat-Aspert, O. et C. Fourichon. 2010. "Modelling collective effectiveness of voluntary vaccination with and without incentives." *Preventive Veterinary Medicine* 93 (4): 265-275.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.11.004>.
- Ratananakorn, L. et D. Wilson. 2011. "Zoning and compartmentalisation as risk mitigation measures: An example from poultry production." *OIE Revue Scientifique et Technique* 30 (1): 297-307.
<https://doi.org/10.20506/rst.30.1.2029>.
- Rauch, E., C. Keppler, K. Damme, M. Hausleitner, J. Bachmeier, J. Hartmann et H. Louton. 2017. "Test of different premium broiler genotypes under animal welfare label conditions. part II: Animal health." *European Poultry Science* 81. <https://doi.org/10.1399/eps.2017.169>.
- Rayner, A. C., L. E. Higham, R. Gill, J. P. Michalski et A. Deakin. 2019. "A survey of free-range egg farmers in the United Kingdom: Knowledge, attitudes and practices surrounding antimicrobial use and resistance." *Vet Anim Sci* 8: 100072. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100072>.
- Redding, L. E., F. K. Barg, G. Smith, D. T. Galligan, M. Z. Levy et S. Hennessy. 2013. "The role of veterinarians and feed-store vendors in the prescription and use of antibiotics on small dairy farms in rural Peru." *Journal of Dairy Science* 96 (11): 7349-7354. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7045>.
- Redding, L. E. et S. D. Cole. 2019. "Pet owners' knowledge of and attitudes toward the judicious use of antimicrobials for companion animals." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254 (5): 626-635. <https://doi.org/10.2460/javma.254.5.626>.
- Regan, Á, S. Sweeney, C. McKernan, T. Benson, J. Hyland et M. Dean. 2021. "The Impact of the Covid-19 Pandemic on Food Consumers' Awareness of Antimicrobial Resistance, OneHealth, and Animal Welfare Information on Food Labels." *Frontiers in Veterinary Science* 8.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.678509>.
- Rempe, C. 2021a. "EU-wide uniform animal welfare label meets widespread approval in the EU Agriculture Council." *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 117 (2).
- Rempe, C. 2021b. "A question of animal keeping: Consumer advice centers check animal welfare labeling of trade." *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 117 (2).
- Résapath. 2022. *Résapath - Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2021.* (Lyon et Ploufragan-Plouzané, France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 48 p.

- Reverter, M., S. Sarter, D. Caruso, J. C. Avarre, M. Combe, E. Pepey, L. Pouyau, S. Vega-Heredía, H. de Verdal et R. E. Gozlan. 2020. "Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance." *Nat Commun* 11 (1): 1870. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15735-6>.
- Rhouma, M., J. Y. Madec et R. Laxminarayan. 2023. "Colistin: from the shadows to a One Health approach for addressing antimicrobial resistance." *Int J Antimicrob Agents* 61 (2): 106713. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106713>.
- Rhys-Davies, L. et J. Ogden. 2020. "Vets' and Pet Owners' Views About Antibiotics for Companion Animals and the Use of Phages as an Alternative." *Frontiers in Veterinary Science* 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.513770>.
- Ribeiro, C. M., L. M. Stefani, S. B. Lucheis, W. Okano, J. C. M. Cruz, G. V. Souza, T. A. C. Casagrande, P. A. S. Bastos, R. R. Pinheiro, M. M. Arruda et V. Afreixo. 2018. "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Poultry and Poultry Meat: A Meta-Analysis." *J Food Prot* 81 (7): 1055-1062. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.Jfp-17-445>.
- Rogers, C. W. et N. Cogger. 2010. "A cross-sectional survey of biosecurity practices on Thoroughbred stud farms in New Zealand." *New Zealand Veterinary Journal* 58 (2): 64-68. <https://doi.org/10.1080/00480169.2010.65087>.
- Ruhlmann, S. 2015. "Sentinel herders. Contemporary policies of surveillance of animal diseases in Mongolia." *Revue d'Anthropologie des Connaissances* 9 (2): 237-264.
- Sadiq, M. B., S. S. Syed-Hussain, S. Z. Ramanoon, A. A. Saharee, N. I. Ahmad, N. Mohd Zin, S. F. Khalid, D. S. Naseeha, A. A. Syahirah et R. Mansor. 2018. "Knowledge, attitude and perception regarding antimicrobial resistance and usage among ruminant farmers in Selangor, Malaysia." *Prev Vet Med* 156: 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.04.013>.
- Saegerman, C., S. R. Porter et M. F. Humblet. 2011. "The use of modelling to evaluate and adapt strategies for animal disease control." *Rev Sci Tech* 30 (2): 555-69. <https://doi.org/10.20506/rst.30.2.2048>.
- Santé publique France. 2019. *Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017.* <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france-resultats-2017>, 134 p.
- Santé publique France. 2021. *Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2020.* <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/surveillance-des-toxi-infections-alimentaires-collectives.-donnees-de-la-declaration-obligatoire-2020>, 13 p.
- Sartore, S., L. Bonfanti, M. Lorenzetto, M. Cecchinato et S. Marangon. 2010. "The effects of control measures on the economic burden associated with epidemics of avian influenza in Italy." *Poultry Science* 89 (6): 1115-1121. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00556>.
- Schweer, H. et G. S. Althoff. 2013. "A signal to the consumers: Vion implements the label of the German Animal Welfare Association in practice." *Fleischwirtschaft* 93 (3): 63-65.
- Schwendner, A. A., T. J. G. M. Lam, M. Bodmer, M. E. Cousin, G. Schüpbach-Regula et B. H. P. van den Borne. 2020. "Knowledge, attitude and practices of Swiss dairy farmers towards intramammary antimicrobial use and antimicrobial resistance: A latent class analysis." *Preventive Veterinary Medicine* 179. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105023>.
- Scott, H. M., G. Midgley et G. H. Loneragan. 2015. "Antimicrobials in animal agriculture: Parables and policy." *Zoonoses and Public Health* 62 (s1): 3-9. <https://doi.org/10.1111/zph.12191>.
- Sergeant, E. J. Happold, I. Langstaff. 2017. "Evaluation of Australian surveillance for freedom from bovine tuberculosis." *Australian Veterinary Journal* 95 (12): 474-479.
- Sharma, A. P., J. Burton, G. Filler et S. Dave. 2020. "Current update and future directions on gut microbiome and nephrolithiasis." *Indian J Urol* 36 (4): 262-269. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_20_20.

- Shulpin, M.I., N.A. Nazarov, S.A. Chupin, F.I. Korennoy, A.Y. Metlin et A. V. Mischenko. 2018. "Rabies surveillance in the Russian Federation." *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 37 (2): 483-495.
- Shwiff, S.A, J.L. Elser, K.H. Ernst, S.S. Shwiff, A.M. Anderson. 2018. "Cost-benefit analysis of controlling rabies: placing economics at the heart of rabies control to focus political will." *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 37 (2): 681-689.
- Sieber, R.N, R. L. Skov, J. Nielsen, J. Schulz, L.B Price, F. A. Aarestrup, A.R Larsen, M. Stegger et J. Larsen. 2018. "Drivers and Dynamics of Methicillin-Resistant Livestock-Associated Staphylococcus aureus CC398 in Pigs and Humans in Denmark." *mBio* 9 (6): e02142-18. <https://doi.org/doi:10.1128/mBio.02142-18>.
- Silva, D. B. C., A. F. Cruz, P. J. B. Queiroz, D. C. Silva, E. Arnhold et L. A. F. da Silva. 2020. "Veterinary assistance and knowledge of farmers about antimicrobials in Goiás, Brazil." *Acta Veterinaria Brasiliica* 14 (4): 295-303. <https://doi.org/10.21708/AVB.2020.14.4.5151>.
- Singer, R. S., L. J. Porter, D. U. Thomson, M. Gage, A. Beaudoin et J. K. Wishnie. 2019. "Raising Animals Without Antibiotics: U.S. Producer and Veterinarian Experiences and Opinions." *Frontiers in Veterinary Science* 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00452>.
- Sirdar, M. M., J. Picard, S. Bisschop et B. Gummow. 2012. "A questionnaire survey of poultry layer farmers in Khartoum State, Sudan, to study their antimicrobial awareness and usage patterns." *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 79 (1). <https://doi.org/10.4102/ojvr.v79i1.361>.
- Smith, M., C. King, M. Davis, A. Dickson, J. Park, F. Smith, K. Currie et P. Flowers. 2018. "Pet owner and vet interactions: Exploring the drivers of AMR." *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 7 (1). <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0341-1>.
- Smith, P. W., M. Agbaje, L. LeRoux-Pullen, D. van Dyk, L. K. Debusho, A. Shittu, M. M. Sirdar, O. G. Fasanmi, O. Adebawale et F. O. Fasina. 2019. "Implication of the knowledge and perceptions of veterinary students of antimicrobial resistance for future prescription of antimicrobials in Animal health, South Africa." *Journal of the South African Veterinary Association* 90 (2019). <https://doi.org/10.4102/jsava.v90i0.1765>.
- Smith, R.L., L.W.Tauer Y.H. Schukken, Z. Lu, Y.T. Grohn. 2013. "Minimization of bovine tuberculosis control costs in US dairy herds." *Preventive veterinary medicine* 112 (3-4): 266-275.
- Sneeringer, S., J. MacDonald, N. Key, W. McBride, K.Mathews. 2015. *Economics of Antibiotic Use in U.S. Livestock Production*. USDA, 100p.
- Snively-Martinez, A. E. 2019. "Ethnographic Decision Modeling to Understand Smallholder Antibiotic Use for Poultry in Guatemala." *Medical Anthropology: Cross Cultural Studies in Health and Illness* 38 (3): 295-310. <https://doi.org/10.1080/01459740.2018.1550755>.
- Soisontes, S. 2017. "Concerns about sustainability in the poultry industry: A comparative Delphi study in Germany and Thailand." *World's Poultry Science Journal* 73 (4): 886-903. <https://doi.org/10.1017/S0043933917000800>.
- Sørensen, J. T. et L. Schrader. 2019. "Labelling as a tool for improving animal welfare-The pig case." *Agriculture (Switzerland)* 9 (6). <https://doi.org/10.3390/agriculture9060123>.
- SPARES. 2022a. *Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020*. Santé publique France (Saint-Maurice). <https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/423397/full/1/498986>, 107 p.
- SPARES. 2022b. *Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021*. Santé publique France (Saint-Maurice). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissements-de-sante.-mission-spares.-resultats-synthetic>, 8 p.
- SPILF. 2022. "Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé - Comité des référentiels de la SPILF -."

- Stewardson, A. J., K. Marimuthu, S. Sengupta, A. Allignol, M. El-Bouseary, M. J. Carvalho, B. Hassan, M. A. Delgado-Ramirez, A. Arora, R. Bagga, A. K. Owusu-Ofori, J. O. Ovosu, S. Aliyu, H. Saad, S. S. Kanj, B. Khanal, B. Bhattarai, S. K. Saha, J. Uddin, P. Barman, L. Sharma, T. El-Banna, R. Zahra, M. A. Saleemi, A. Kaur, K. Iregbu, N. S. Uwaezuoke, P. Abi Hanna, R. Feghali, A. L. Correa, M. I. Munera, T. A. T. Le, T. T. N. Tran, C. Phukan, C. Phukan, S. L. Valderrama-Beltrán, C. Alvarez-Moreno, T. R. Walsh et S. Harbarth. 2019. "Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study." *Lancet Infect Dis* 19 (6): 601-610. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30792-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30792-8).
- Stončiūtė, E. et al. 2021. "What do lithuanian hunters think of african swine fever and its control—perceptions." *Animals* 11 (2): 1-12.
- Strobbe, S., J. Wesana, D. Van Der Straeten et H. De Steur. 2023. "Public acceptance and stakeholder views of gene edited foods: a global overview." *Trends in Biotechnology* 41 (6): 736-740. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.12.011>.
- Stucki, S. 2017. "Symposium on global animal law (PART I) (CERTIFIED) Humane violence? Animal welfare labels, the ambivalence of humanizing the inhumane, and what international humanitarian law has to do with it." *AJIL Unbound* 111: 277-281. <https://doi.org/10.1017/aju.2017.65>.
- Swayne, D. E., G. Pavade, K. Hamilton, B. Vallat, K. Miyagishima. 2011. "Assessment of national strategies for control of high-pathogenicity avian influenza and low-pathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with emphasis on vaccines and vaccination." *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 30 (3): 839-870.
- Swinkels, J. M., A. Hilkens, V. Zoche-Golob, V. Krömker, M. Buddiger, J. Jansen et T. J. G. M. Lam. 2015. "Social influences on the duration of antibiotic treatment of clinical mastitis in dairy cows." *Journal of Dairy Science* 98 (4): 2369-2380. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8488>.
- Taylor, J., M. Hafner, E. Yerushalmi, R. Smith, J. Bellasio, R. Vardavas, T. Bienkowska-Gibbs, J. Rubin. 2014. *Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results*. (RAND Corporation), 113p.
- Thorner, K., D. Huso, M. M. Rahman, H. Biswas, M. H. Rahman, E. Brum et C. R. Tyler. 2019. "Raising awareness of antimicrobial resistance in rural aquaculture practice in Bangladesh through digital communications: a pilot study." *Global Health Action* 12 (sup1). <https://doi.org/10.1080/16549716.2020.1734735>.
- Tompkins, Kathleen et David van Duin. 2021. "Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 40 (10): 2053-2068. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04296-1>.
- Touat, M. 2020. "Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives. Maladies infectieuses. ." Thèse de doctorat, Santé publique - sciences économiques, Université Paris-Saclay
- Touat, M., C. Brun-Buisson, M. Opatowski, J. Salomon, D. Guillemot, P. Tuppin, G. de Lagasnerie G, L. Watier 2021. "Costs and Outcomes of 1-year post-discharge care trajectories of patients admitted with infection due to antibiotic-resistant bacteria." *Journal of Infection* 82 (3): 332-345.
- Touat, M., M. Opatowski, C. Brun-Buisson, K. Cosker, D. Guillemot, J. Salomon, P. Tuppin, G. de Lagasnerie, L. Watier 2019. "A payer perspective of the hospital inpatient additional care costs of antimicrobial resistance in France: a matched case-control study." *Applied health economics and health policy* 17 (3): 381-389.
- Treasury, HM. 2020. *The Green Book. Appraisal and Evaluation in Central Government*. London, UK.
- Uehleke, R. et S. Hüttel. 2019. "The free-rider deficit in the demand for farm animal welfare-labelled meat." *European Review of Agricultural Economics* 46 (2): 291-318. <https://doi.org/10.1093/erae/jby025>.
- Ugochukwu, A. I. et P. W. B. Phillips. 2019. "Canadian beef and dairy farmers' attitudes towards animal vaccines." *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics* 63 (4).

- Urner, N., K. Mõtus, I. Nurmoja, J. Schulz, C. Sauter-Louis, C. Staubach, F.J. Conraths, K. Schulz. 2020. "Hunters' Acceptance of Measures against African Swine Fever in Wild Boar in Estonia." *Prev Vet Med* 182.
- Van Dijk, L., A. Hayton, D. C. J. Main, A. Booth, A. King, D. C. Barrett, H. J. Buller et K. K. Reyher. 2017. "Participatory Policy Making by Dairy Producers to Reduce Anti-Microbial use on Farms." *Zoonoses and Public Health* 64 (6): 476-484. <https://doi.org/10.1111/zph.12329>.
- van Duin, D. et D. L. Paterson. 2020. "Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update." *Infect Dis Clin North Am* 34 (4): 709-722. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>.
- Van Steenwinkel, S., S. Ribbens, E. Ducheyne, E. Goossens et J. Dewulf. 2011. "Assessing biosecurity practices, movements and densities of poultry sites across Belgium, resulting in different farm risk-groups for infectious disease introduction and spread." *Preventive Veterinary Medicine* 98 (4): 259-270. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.12.004>.
- Verma, V., A. Kumar, M. Partap, M. Thakur et B. Bhargava. 2023. "CRISPR-Cas: A robust technology for enhancing consumer-preferred commercial traits in crops." *Frontiers in Plant Science* 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1122940>.
- Vernon, M. C. et M. J. Keeling. 2012. "Impact of regulatory perturbations to disease spread through cattle movements in Great Britain." *Preventive Veterinary Medicine* 105 (1-2): 110-117.
- Vikram, A., P. Rovira, G. E. Agga, T. M. Arthur, J. M. Bosilevac, T. L. Wheeler, P. S. Morley, K. E. Belk et J. W. Schmidt. 2017. "Impact of "raised without antibiotics" beef cattle production practices on occurrences of antimicrobial resistance." *Applied and Environmental Microbiology* 83 (22). <https://doi.org/10.1128/AEM.01682-17>.
- Visschers, V. H. M., A. Backhans, L. Collineau, S. Loesken, E. O. Nielsen, M. Postma, C. Belloc, J. Dewulf, U. Emanuelson, E. grosse Beilage, M. Siegrist, M. Sjölund et K. D. C. Stärk. 2016. "A Comparison of Pig Farmers' and Veterinarians' Perceptions and Intentions to Reduce Antimicrobial Usage in Six European Countries." *Zoonoses and Public Health* 63 (7): 534-544. <https://doi.org/10.1111/zph.12260>.
- Waldner, C. L., S. Parker, S. Gow, D. J. Wilson et J. R. Campbell. 2019. "Attitudes towards antimicrobial use and factors associated with antimicrobial use in western Canadian cow-calf herds." *Canadian Veterinary Journal* 60 (4): 391-398.
- Wallinga, D., G. Rayner et T. Lang. 2015. "Antimicrobial resistance and biological governance: Explanations for policy failure." *Public Health* 129 (10): 1314-1325. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2015.08.012>.
- Wang, Guoying, Guo Zhao, Xiaoyu Chao, Longxiang Xie et Hongju Wang. 2020. "The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (17): 6278.
- Warwick, C., C. Steedman, M. Jessop, P. Arena, A. Pilny et E. Nicholas. 2018. "Exotic pet suitability: Understanding some problems and using a labeling system to aid animal welfare, environment, and consumer protection." *Journal of Veterinary Behavior* 26: 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2018.03.015>.
- Weinrich, R., A. Franz et A. Spiller. 2014. "Analyses into consumers' willingness to pay a certain price in multi-level labelling systems: The animal welfare label as an example." *Berichte über Landwirtschaft* 92 (2).
- Weinrich, R. et A. Spiller. 2016. "Can a multi-level label do better than a binary label for animal welfare? A pls-analysis of consumer satisfaction." *International Food and Agribusiness Management Review* 19 (3): 1-30.
- Wemette, M., A. G. Safi, W. Beauvais, K. Ceres, M. Shapiro, P. Moroni, F. L. Welcome et R. Ivanek. 2020. "New York State dairy farmers' perceptions of antibiotic use and resistance: A qualitative interview study." *PLoS ONE* 15 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232937>.

- Weng, H. Y., P. I. Wu, P. C. Yang, Y. L. Tsai et C. C. Chang. 2010. "A quantitative risk assessment model to evaluate effective border control measures for rabies prevention." *Veterinary Research* 41 (1). <https://doi.org/10.1051/vetres/2009059>.
- Wernli, D., P. S. Jørgensen, C. M. Morel, S. Carroll, S. Harbarth, N. Levrat et D. Pittet. 2017. "Mapping global policy discourse on antimicrobial resistance." *BMJ Global Health* 2 (2). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000378>.
- WHO. 2017. *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. World Health Organization (Geneva). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>.
- Wilson, R., P. Holyoake, G. Cronin, R. Doyle et R. Wilson. 2014. "Managing animal wellbeing: A preliminary survey of pig farmers." *Australian Veterinary Journal* 92 (6): 206-212. <https://doi.org/10.1111/avj.12169>.
- Wolf, C. A., G. T. Tonsor, M. G. S. McKendree, D. U. Thomson et J. C. Swanson. 2016. "Public and farmer perceptions of dairy cattle welfare in the United States." *Journal of Dairy Science* 99 (7): 5892-5903. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10619>.
- Young, J.R., S. Suon, L. Olmo, C. Bun, C. Hok, K. Ashley, R. D. Bush et P. A. Windsor. 2017. "Investigation of smallholder farmer biosecurity and implications for sustainable foot-and-mouth disease control in Cambodia." *Transboundary and Emerging Diseases* 64 (6): 2000-2012. <https://doi.org/10.1111/tbed.12609>.
- Zhang, Wan-Jiang, Zongji Lu, Stefan Schwarz, Rong-Min Zhang, Xiu-Mei Wang, Wei Si, Shenye Yu, Liping Chen et Siguo Liu. 2013. "Complete sequence of the bla_{NDM-1}-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (7): 1681-1682. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt066>.

9.2 Législation et réglementation

9.2.1 Arrêtés

Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 – Légifrance.

9.2.2 Décisions

Décision d'exécution (UE) 2020/1729 de la Commission du 17 novembre 2020 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales et abrogeant la décision d'exécution 2013/652/UE [notifiée sous le numéro C (2020) 7894] (Le texte en langue anglaise est le seul faisant foi.) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

9.2.3 Directives

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil 2003.

9.2.4 Décrets

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique – Légifrance.

9.2.5 Règlements

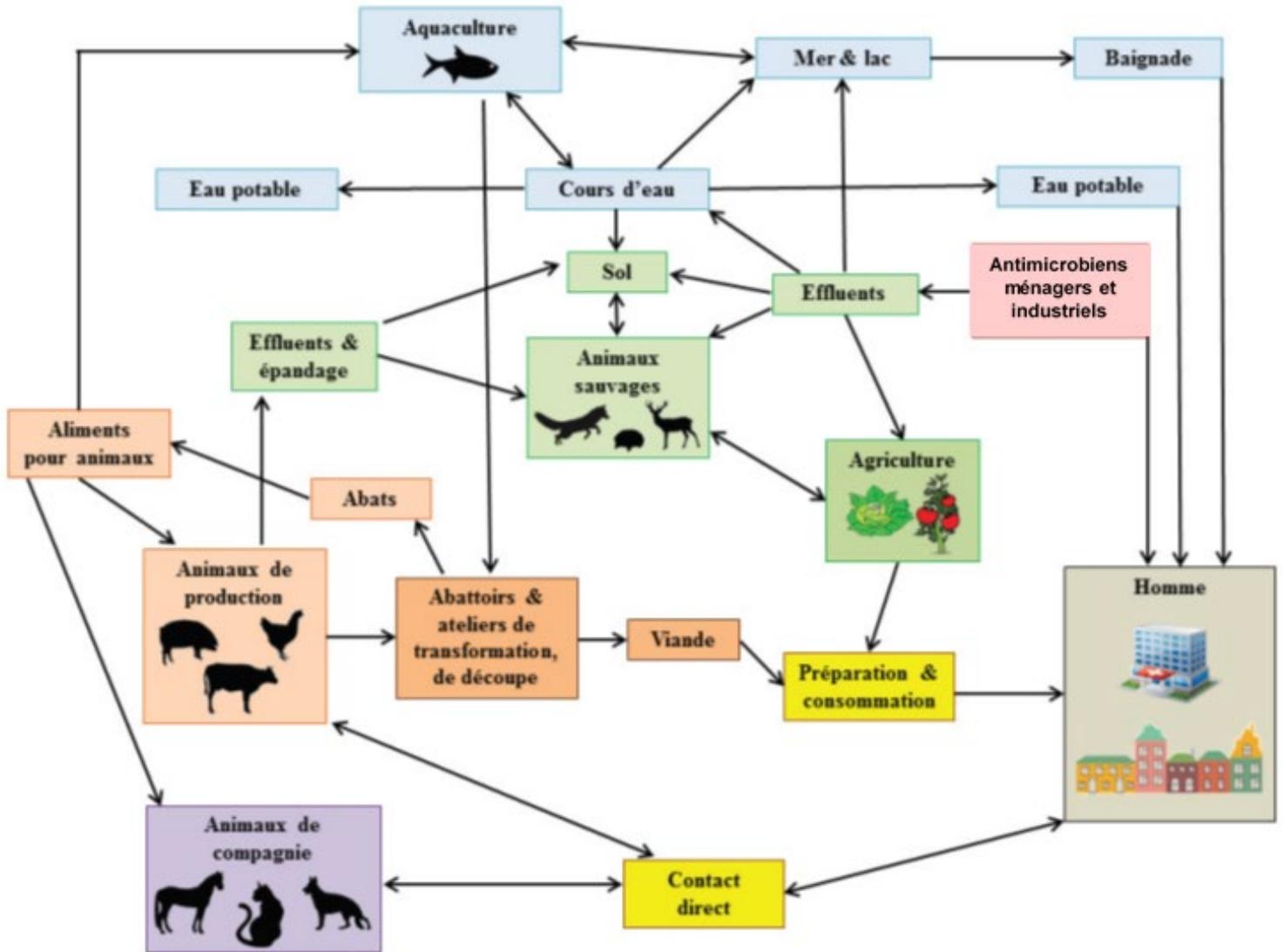
Règlement (CE) n° 2160/2003 du Parlement européen et du Conseil du 17 novembre 2003 sur le contrôle des salmonelles et d'autres agents zoonotiques spécifiques présents dans la chaîne alimentaire 2003).

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

ANNEXES

Annexe 1: Origine des bactéries résistantes et voies de transfert des flux de résistance (Boireau 2019)



Annexe 2 : Lettre de la saisine

**MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE L'ALIMENTATION***Liberté
Égalité
Fraternité***Direction générale de l'alimentation**

**Monsieur le Directeur Général de l'Agence
Nationale de Sécurité Sanitaire de
l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail**
27-31, avenue du Général Leclerc – B.P. 19
94701 MAISONS ALFORT CEDEX

Le directeur général de l'alimentation

Paris le 11 mai 2020

*Dossier suivi par : Cécile Adam/Stéphane Larréché
Tél : 01 49 55 83 12
cecile.adam@agriculture.gouv.fr*

Objet : Saisine de l'ANSES relative à l'élaboration d'une liste de combinaisons « espèce bactérienne/phénotypes de résistance aux antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal à l'Homme

Monsieur,

Il existe en France deux systèmes complémentaires de surveillance de l'antibiorésistance dans le secteur animal :

- Une surveillance active en application de la Décision (UE) 2013/652 qui cible des bactéries zoonotiques et commensales de certaines espèces animales d'élevage (prélevées à l'abattoir) ou issues de certaines viandes au détail. Pilotée par la DGAL, cette surveillance est réalisée par le LNR antibiorésistance de l'Anses ;
- Une surveillance passive des bactéries pathogènes des animaux d'élevage et de compagnie. Cette surveillance est réalisée par le réseau Résapath piloté par l'Anses, qui récolte les résultats d'antibiogrammes réalisés dans toute la France sur des animaux malades.

L'ensemble de ces données contribue à suivre l'évolution de l'antibiorésistance dans le temps, et indirectement d'estimer l'effet des mesures du plan national de lutte contre l'antibiorésistance en médecine vétérinaire, le plan Ecoantibio 2.

Certaines des résistances détectées dans le cadre de cette surveillance peuvent constituer un danger pour la santé animale et/ou humaine :

- Parce qu'il s'agit d'un agent zoonotique ;
- Parce qu'il s'agit d'un pathogène pour l'animal ;
- Parce qu'il s'agit d'un gène de résistance qui peut diffuser dans l'environnement, l'alimentation, etc.

En France, le code rural et de la pêche maritime (CRPM) pose les bases législatives et réglementaires (article L.201-1 et ses textes d'application) pour la prévention et la gestion des dangers sanitaires concernant les animaux, les aliments et les végétaux. A ce jour, les dangers catégorisés en application de ces textes ne traitent

Direction générale de l'alimentation
Ministère de l'agriculture et de l'alimentation
251, rue de Vaugirard
75732 PARIS Cedex 15
Tél : 01 49 55 83 12
Mél : bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr

1/2

05/05/2020

pas de la problématique de l'antibiorésistance, à l'exception de la présence de *Salmonella* Kentucky CipR (souche résistante à la Ciprofloxacine) réglementée en filière volaille.

Aussi, dans ce contexte, l'Anses est saisie pour apporter les éléments scientifiques en appui de la décision du gestionnaire, quant aux mesures à mettre en œuvre lors de la mise en évidence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les animaux de production (et leurs contextes dérivés, notamment au long de la chaîne alimentaire) et chez les animaux de compagnie. Dans l'objectif de mettre en place des mesures, sans attendre une évaluation exhaustive des dangers sanitaires concernés, il vous est demandé :

- Sur la base des données de surveillances nationales et européennes disponibles ainsi que des connaissances scientifiques actuelles, d'établir une liste courte de combinaisons d'« espèce bactérienne/phénotypes de résistance » prioritaires susceptibles d'être présentes dans le secteur animal et jugées préoccupantes en terme de santé publique ;
- Pour cette liste de combinaisons prioritaires d'espèce bactérienne/phénotypes de résistance, de décrire l'ensemble des connaissances disponibles sur chaque danger (profil de risque) ;
- Sur la base de ces profils de risque, de proposer des mesures techniques visant à réduire le risque de diffusion de ces bactéries résistantes (et/ou des gènes de résistance qu'ils hébergent) de l'animal à l'Homme.

Votre réponse est attendue pour fin juillet 2021.

Destinataires pour la réponse mail :

Destinataires DGAL : bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr , sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr,
stephane.larreche@agriculture.gouv.fr , saisines-anses.dgal@agriculture.gouv.fr

Mes services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire. Je vous remercie de bien vouloir accuser réception de la présente demande.

Bruno FERREIRA

Directeur général de l'alimentation

Direction générale de l'alimentation

251, rue de Vaugirard
75732 PARIS Cedex 15
Tél : 01 49 55 83 12

MéI : bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr

Annexe 3 : Listes existantes de couples bactérie/famille d'antibiotiques élaborées par des organismes internationaux, européens et français

Tableau 1 : Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (WHO 2017)

Priorité 1 : Critique
<i>Acinetobacter baumannii</i> , résistant aux carbapénèmes <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , résistant aux carbapénèmes <i>Enterobacteriaceae</i> *, résistantes aux carbapénèmes, résistantes aux C3G
Priorité 2 : Élevée
<i>Enterococcus faecium</i> , résistant à la vancomycine <i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à la méthicilline, intermédiaire et résistant à la vancomycine <i>Helicobacter pylori</i> , résistant à la clarithromycine <i>Campylobacter</i> , résistant aux fluoroquinolones <i>Salmonella</i> spp., résistant aux fluoroquinolones <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , résistant C3G, résistant aux fluoroquinolones
Priorité 3 : Moyenne
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , non sensible aux pénicillines <i>Haemophilus influenzae</i> , résistant à l'ampicilline <i>Shigella</i> spp., résistant aux fluoroquinolones

Les mycobactéries (y compris *Mycobacterium tuberculosis*), n'ont pas fait l'objet d'un examen en vue de leur inclusion dans cet exercice de priorisation car il s'agit déjà d'une priorité établie au niveau mondial pour laquelle de nouveaux traitements innovants sont nécessaires de toute urgence.

**Enterobacteriaceae* inclus : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp, *Morganella* spp.

Tableau 2 : Extrait du tableau de synthèse identifiant les indications prioritaires en médecine humaine (EMA 2019)

Antibiotic classes, subclasses, substances ¹⁴	Examples of important indications in human medicine	WHO ¹⁵	OIE ¹⁶	Use in veterinary medicine	Examples of indications where there are few alternatives in veterinary medicine	AMEG categorisation		Main rationale for categorisation
						previous	new ¹⁷	
Aminopenicillins (e.g. mecillinam, pivmecillinam)	Multidrug-resistant (MDR) Enterobacterales	HIA	N/D	Not approved ¹⁸	Not applicable	N/A	A	See section 4.1. For these antibiotics, if at any time in the future an approval is granted for use in veterinary medicine, the antibiotic class should then be categorised according to the defined criteria
Carbapenems (e.g. meropenem, doripenem)	MDR Gram-negative bacteria (e.g. extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales)	CIA	N/D			3	A	
Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI) and 3rd-generation cephalosporins with beta-lactamase inhibitors (e.g. ceftobiprole, ceftolozane-tazobactam)	Staphylococci (e.g. MRSA); MDR <i>Streptococcus pneumoniae</i>	HPCIA	N/D			3	A	
Glycopeptides (e.g. vancomycin)	Staphylococci (e.g. MRSA), MDR <i>Streptococcus pneumoniae</i> , MDR streptococci	HPCIA	N/D			3	A	
Glycylcyclines (e.g. tigecycline)	MDR Gram-negative bacteria, staphylococci (e.g. MRSA)	CIA	N/D			3	A	
Ketolides (e.g. telithromycin)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> infection	HPCIA	N/D			1	A	
Lipopeptides (e.g. daptomycin)	Staphylococci (e.g. MRSA), MDR <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>	CIA	N/D			3	A	

¹⁴ Examples of ATC and ATCvet codes for the antimicrobial groups, subgroups and substances included in each AMEG category are provided in Annex A2, Table A3.

¹⁵ WHO categorisation: HPCIA>CIA>HIA>IA

¹⁶ OIE categorisation: VCIA>VHIA>VIA

¹⁷ For polymyxins, the revision of 2016 advice (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016) has been taken into account

¹⁸ 'Approved' means approved in at least one Member State

Tableau 3 : Liste de l'EMA des bactéries résistantes identifiées chez les animaux de compagnie qui peuvent poser problème pour la santé publique (EMA 2015)

	Type of hazard	Sources
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Direct hazard	Dogs, cats, horses
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Direct hazard ^a	Dogs, cats, horses
Vancomycin-resistant enterococci	Indirect hazard ^b	Dogs, horses
ESBL producing Enterobacteria	Indirect hazard	Dogs, cats, horses
Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria	Indirect hazard ^b	Dogs, cats

^alow number of cases of human infections originating from companion animals

^bno human infections originating from companion animals have been reported

Tableau 4 : Liste des antibiotiques critiques retenus par l'ANSM (ANSM 2016)

ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes	Association amoxicilline-acide clavulanique	
	Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les C3G et C4G, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone	
	Fluoroquinolones	
	Témocilline*	
ATB de dernier recours	Vis-à-vis des cocci à Gram positif	Daptomycine
		Glycopeptides**
		Linézolide, tétrizolide
	Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif	Colistine injectable
		Pénèmes**
		Phénicolés
		Tigécycline
Vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif	Fosfomycine injectable	

*Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie

**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Annexe 4 : Liste initiale des 57 couples bactérie/famille d'antibiotiques et filtres d'exclusion et d'inclusion

Ordre, genres ou espèces bactériens	Famille d'antibiotique concernée par la résistance	Sources	Filtres d'exclusion	Filtres d'inclusion	
			La bactérie résistante n'est pas susceptible d'être présente chez l'animal	Capacité de transfert de l'animal aux humains	Importance de l'antibiotique pour la santé humaine
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes	WHO 2017 ; EMA 2015 ANSM 2016 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022		x	x
<i>Brucella</i> spp.	Tétracyclines	EMA 2019		x	
<i>Campylobacter</i> spp.	Fluoroquinolones et autres quinolones	WHO 2017 ; EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; ANSM 2016		x	x
	Phénicolés	EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; ANSM 2016		x	
	Aminoglycosides	EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Tétracyclines	Directive (UE) 2020/1729		x	
	Carbapénèmes	Directive (UE) 2020/1729 ; EMA 2015		x	x
	Macrolides	EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Amphénicolés	EMA 2019		x	
Enterobacterales	Monobactames	EMA 2019		x	x
	Fluoroquinolones	WHO 2017 ; EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022 ; ANSM 2016		x	x
	Céphalosporines 1 ^{ère} et 2 ^{ème} générations	EMA 2019		x	
	Céphalosporines 3 ^{ème} et 4 ^{ème} générations	WHO 2017 ; EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022 ; ANSM 2016		x	x
	Acides phosphoniques	EMA 2019 ; ANSM 2016		x	x
	Polymyxines	EMA 2019 ; Résapath 2021 ; ANSM 2016		x	x
	Carbapénèmes	WHO 2017 ; EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022 ; ANSM 2016 ; EMA 2015		x	x
	Phénicolés	EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729 ; ANSM 2016		x	

	Glycylcyclines	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729; ANSM 2016		x	x
	Tétracyclines	Directive (UE) 2020/1729; Résapath 2022		x	
	Pénicillines	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Aminopénicillines avec inhibiteurs de la β -lactamase	EMA 2019; Résapath 2022 ; ANSM 2016		x	x
	Macrolides	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Céphalosporines avec inhibiteurs de la β -lactamase	Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Céphamycines	Directive (UE) 2020/1729		x	
	Antagonistes du métabolisme des folates	Directive (UE) 2020/1729		x	
	Aminoglycosides	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729; Résapath 2022		x	x
	Amidinopénicillines	EMA 2019		x	
	Amphénicols	EMA 2029		x	
	Sulfonamides	EMA 2019		x	
	Phénicols	Directive (UE) 2020/1729		x	
<i>Enterococcus</i> spp.	Glycopeptides	WHO 2017 ; EMA 2019 ; Directive (UE) 2020/1729; SPARES et PRIMO 2022 ; ANSM 2016 ; EMA 2015		x	x
	Lipopeptides	EMA 2019; (UE) 2020/1729; ANSM 2016		x	x
	Glycylcyclines	Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Pénicillines	Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Aminoglycosides	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729		x	x
	Oxazolidinones	EMA 2019; Directive (UE) 2020/1729; ANSM 2016		x	x
	Streptogramines	Directive (UE) 2020/1729		x	
	Tétracyclines	Directive (UE) 2020/1729		x	
	Aminopénicillines	EMA 2019		x	x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillines	WHO 2017	x		
<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine	WHO 2017	x		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines 3 ^{ème} génération	WHO 2017 ; ANSM 2016	x		
	Fluoroquinolones	WHO 2017 ; ANSM 2016	x		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes	WHO 2017 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022 ; ANSM 2016; EMA 2015		x	x
<i>Shigella</i> spp.	Fluoroquinolones	WHO 2017 ; ANSM 2016	x		

<i>Staphylococcus aureus</i>	Méticilline	WHO 2017 ; EMA 2019 ; SPARES et PRIMO 2022 ; Résapath 2022 ; EMA 2015		x	x
	Sulfonamides	EMA 2019		x	
	Amphénicols	EMA 2019		x	
	Lipopeptides	EMA 2019		x	x
	Glycylcyclines	EMA 2019		x	x
	Glycopeptides	WHO 2017 ; EMA 2019 ; ANSM 2016		x	x
	Oxazolidinones	EMA 2019 ; ANSM 2016		x	x
	Céphalosporines 5 ^{ème} génération	EMA 2019		x	x
	Céphalosporines 1 ^{ère} et 2 ^{ème} générations	EMA 2019		x	
	Lincosamides	EMA 2019		x	
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Méticilline	EMA 2015 ; Résapath 2022		x	x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline	WHO 2017	x		

N.B : Les 19 couples bactérie/famille d'antibiotiques suivants n'ont pas été retenus par le GT car l'antibiotique ciblé n'est pas d'importance critique pour la santé humaine. Néanmoins, le GT souligne que considérant l'aspect dynamique et évolutif de la résistance aux antibiotiques, cette liste de couples prioritaires bactérie/famille d'antibiotiques est amenée à évoluer, en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et de l'évolution de la situation épidémiologique dans ce domaine.

Brucella spp./tétracyclines ; *Campylobacter* spp./phénicols ; *Campylobacter* spp./tétracyclines ; *Campylobacter* spp./amphénicols ; Enterobacterales/céphalosporines 1^{ère} et 2^{ème} générations ; Enterobacterales/phénicols ; Enterobacterales/tétracyclines ; Enterobacterales/céphamycines ; Enterobacterales/antagonistes du métabolisme des folates ; Enterobacterales/amidinopénicillines ; Enterobacterales/amphénicols ; Enterobacterales/sulfonamides ; *Enterococcus* spp./phénicols ; *Enterococcus* spp./streptogramines ; *Enterococcus* spp./tétracyclines ; *S.aureus*/sulfonamides ; *S.aureus*/amphénicols ; *S.aureus*/céphalosporines 1^{ère} et 2^{ème} générations ; *S.aureus*/lincosamides

Annexe 5 : Analyse des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques

I- Introduction

L'antibiorésistance occasionne chaque année, en France et dans le monde, des coûts très élevés associés à des impacts en santé humaine. L'évaluation des coûts de l'antibiorésistance représente un enjeu important pour les décideurs publics, dans le cadre de la mise en place d'actions visant à limiter la progression de ce phénomène (Carlet *et al.*, 2015). L'analyse des coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance serait d'intérêt du fait qu'ils apporteraient des compléments d'information importants aux critères purement techniques, comme par exemple les charges d'un point de vue monétaire pour les services hospitaliers et les systèmes de santé et l'impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. En ce sens, le GT a réfléchi à l'intégration d'un critère de coûts dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques. Cependant, les données mobilisables dans le cadre du traitement de la saisine n'ont pas permis de considérer un tel critère dans la hiérarchisation finale des couples bactérie/famille d'antibiotiques.

L'objectif de ce travail exploratoire (dont un résumé est présenté dans le chapitre 4 du rapport) est d'une part, de renseigner différents types de coûts en santé humaine attribuables à chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques retenus dans la liste établie par le GT et d'autre part, de tester statistiquement la pertinence et la faisabilité de la prise en compte d'un critère de coûts, en termes monétaires, dans la hiérarchisation de ces couples⁴³.

En santé humaine, on peut distinguer deux types de coûts attribuables à l'antibiorésistance : i) les coûts tangibles qui sont liés aux dépenses médicales et aux pertes économiques occasionnées par l'antibiorésistance et ; ii) les coûts intangibles qui sont en rapport avec la perte de qualité de vie causée par l'antibiorésistance en particulier pour les patients. La prise en compte de ces deux types de coûts est nécessaire pour une évaluation complète de l'impact des couples bactérie/famille d'antibiotiques d'un point de vue monétaire. Compte tenu des données mobilisables dans le cadre du traitement de la saisine, seuls les coûts tangibles attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques ont pu être analysés.

Dans l'analyse des coûts tangibles en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance, il convient de distinguer deux catégories de coûts : les coûts directs et les coûts indirects.

- les coûts directs correspondent aux dépenses induites par l'antibiorésistance pour le traitement des infections causées par des bactéries. Ce sont des coûts directement quantifiables en unités monétaires. Ils peuvent correspondre à des dépenses effectuées dans le cadre du système de santé (frais d'hospitalisation, médicaments, consultations médicales, etc.) ou en dehors du système de santé (par exemple : frais des transports des patients) (Taylor *et al.*, 2014). On peut y distinguer des dépenses d'hospitalisation et des dépenses post-hospitalisation pour des suivis de soins à domicile ou dans des centres spécialisés après un passage à l'hôpital (Touat *et al.*, 2021 ; CDC-EMA, 2009). L'ensemble de ces coûts est directement supporté par les patients (et/ou leurs proches) et le système de santé ;
- les coûts indirects comprennent trois composantes à savoir :

⁴³ Il est à noter qu'aucune considération économique n'a été prise en compte dans les critères sanitaires (transmissibilité, traitabilité et morbi-mortalité) utilisés par le GT pour la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques.

- les pertes économiques (en termes de coûts d'opportunité) correspondant au temps non consacré à d'autres activités du fait de la maladie (travail rémunéré ou non, loisir, etc.) pour les patients ou leurs proches aidants ;
- les pertes de productivité et de revenu pour les malades ou leurs proches aidants du fait de leur absentéisme au travail (qu'il donne lieu à des arrêts maladie ou non) lorsqu'ils sont en activité, associé à l'antibiorésistance.
- l'augmentation de la mortalité qui entraîne une réduction de façon permanente de la taille de la population en âge de travailler à cause des décès prématurés attribuables à l'antibiorésistance qui peut représenter une perte économique⁴⁴.

Même si leurs natures sont différentes, il faut cependant noter qu'il existe une interdépendance certaine entre ces deux catégories de coûts. En effet, les dépenses accrues en soins de santé peuvent, dans une certaine mesure, et d'un point de vue strictement comptable, compenser la diminution globale de la production économique associée à l'antibiorésistance. Ces dépenses contribuent elles-mêmes au Produit intérieur brut (PIB) car le temps passé à l'hôpital génère de l'activité pour le personnel soignant et représente la consommation d'un bien sous la forme de soins de santé (Taylor *et al.*, 2014). L'analyse du coût global de l'antibiorésistance nécessiterait de prendre en compte cette interdépendance.

Dans la littérature, les coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance peuvent être estimés selon trois perspectives (Gandra *et al.*, 2014) :

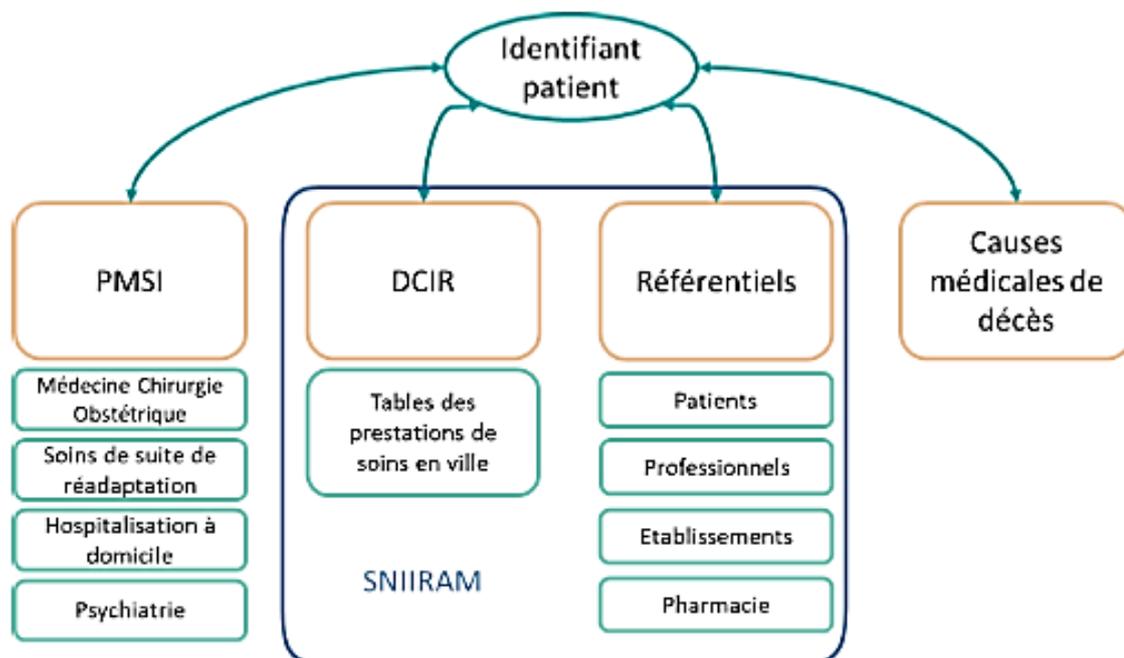
- la perspective du patient et/ou du payeur (coûts directs) : l'antibiorésistance entraîne des dépenses pour les patients pour les traitements à l'hôpital et pour les soins hors du système hospitalier. Il s'agit de coûts d'hospitalisation et des coûts post-hospitalisation qui comprennent les coûts de réadaptation, les services de santé à domicile, les visites chez le médecin, les frais de déplacement pour les visites médicales, les suivis psychologiques et éventuellement les médecines alternatives (ostéopathes, naturopathes, etc.) ;
- la perspective de l'hôpital (coûts directs) : les hôpitaux supportent les coûts supplémentaires attribuables à l'antibiorésistance associés aux activités de lutte contre les infections. Ces coûts comprennent, par exemple, les chambres privées pour l'isolement, les fournitures pour les mesures d'isolement et de non dissémination des bactéries résistantes, le retard de la sortie du patient vers la réadaptation ou la maison de soins infirmiers en raison de la nécessité d'une chambre privée, etc. ;
- la perspective sociétale (coûts indirects) : il s'agit de pertes de productivité, telles que la perte de salaire résultant d'un décès prématuré ou d'une absence au travail (arrêts maladies par exemple), occasionnées par l'antibiorésistance⁴⁵.

Plusieurs études ont essayé d'estimer les coûts attribuables à l'antibiorésistance dans différents pays (Smith *et al.*, 2012). Cependant, très peu de ces analyses ont été réalisées par couple bactérie/famille d'antibiotiques à l'exception des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des Enterobacterales résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3-4G) qui sont les bactéries les plus étudiées dans la littérature. Une des raisons pouvant expliquer le peu d'études sur les coûts en santé humaine attribuables aux différents couples bactérie/famille d'antibiotiques est la faible disponibilité des données permettant une analyse avec une telle granulométrie.

⁴⁴ Cette réduction de la taille de la population active correspond à une perte économique dans l'hypothèse de plein emploi. De plus, pour pouvoir évaluer une telle perte il faudrait pouvoir disposer de données épidémiologiques (âge moyen des décès prématurés) et démographiques (tendance en matière de natalité et solde migratoire).

⁴⁵ Pour rappel, il est à noter qu'en économie de la santé, la perspective "sociétale" peut aussi prendre un angle plus large et inclure également les coûts intangibles.

En France, une estimation de ces différents types de coûts est possible à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Le SNDS, créé en 2016 par la loi dite de « modernisation de notre système de santé », comprend plusieurs bases de données dont la base du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) chaînée à celle du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)⁴⁶. Le Datamart consommation inter-régimes (DCIR) du SNIIRAM intègre les données de remboursements des prestations de soins de ville des différents régimes de protection sociale. Depuis 2005, le DCIR peut être chaîné avec le PMSI, qui contient les informations médico-économiques des patients hospitalisés en France ainsi que les diagnostics médicaux ayant donné lieu à une prise en charge hospitalière (Touat, 2020). La Figure 1 présente la structuration des données dans le SNDS.



DCIR : Datamart Consommation Inter-Régime ; PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; SNIIRAM = Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

— Type de données — Base de données — Regroupement de bases de données

Figure A1 : Schéma simplifié de la structure des différentes bases de données dans le SNDS (Source : Opatowski, 2020)

Les données du SNDS n'ont pas pu être mobilisées pour la réalisation de ce travail dans le délai initialement prévu par la saisine⁴⁷. Afin d'avoir une approximation des coûts en santé humaine attribuables à certains couples bactérie/famille d'antibiotiques dans la liste retenue par le GT et de tester l'intérêt d'intégrer un tel critère dans la hiérarchisation de ces couples, des estimations, à visée exploratoire, ont pu être réalisées à partir des données disponibles dans la littérature. Toutefois, il faut souligner que très peu d'études ont investigué les coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques au niveau de la France entière. Par conséquent, l'estimation de ces

⁴⁶ Voir Opatowski (2020) et Touat (2020) pour une présentation détaillée du SNDS et des différentes bases de données qu'il renferme.

⁴⁷ Compte tenu du temps nécessaire pour mettre en place un projet afin d'accéder aux données ainsi que le temps de prise en main des bases de données, le GT a conclu que ce travail n'était pas envisageable pour pouvoir rendre le rapport dans un délai d'une année comme prévu dans la demande initiale.

coûts est largement basée sur les résultats des études d'Opatowski *et al.* (2019) et Touat *et al.* (2019) dans lesquelles les données du SNDS ont été utilisées. Les différentes sources de données utilisées ainsi que la démarche adoptée pour estimer les coûts attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques sont présentées dans la section suivante.

II- Méthode et démarche

1- Données utilisées

Des coûts en santé humaine ont été calculés à partir des données disponibles dans la littérature sur les couples bactérie/famille d'antibiotiques de la liste retenue par le GT. Dans cette liste, des données ont pu être recueillies à partir de travaux récents pour seulement 6 des 11 couples retenus dans la hiérarchisation. Les types de coûts analysés et les sources des données sont présentés dans le Tableau 6.

Des données sur le nombre d'hospitalisations par type d'infection liée à une ou plusieurs résistances à un antibiotique ont pu être recueillies à partir de l'étude d'Opatowski *et al.* (2019) pour les Enterobacterales/C3-4G, les SARM et les *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes⁴⁸. A partir des données du PMSI, cette étude a estimé le nombre d'hospitalisations en France métropolitaine en 2016 attribuables à l'antibiorésistance⁴⁹ pour ces couples en considérant les sites d'infection représentant au moins 5 % du nombre total des hospitalisations pour le couple en question (voir Tableau 7).

Pour les couples *E. coli*/carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa*/carbapénèmes, Enterobacterales/polymyxines (colistine) et *Acinetobacter baumannii*/carbapénèmes, des données ont pu être recueillies à partir de l'étude de Cassini *et al.* (2019). Cette étude a utilisé les données du réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) pour estimer le nombre de cas de résistance et le nombre d'années de vie perdues attribuables à certains couples bactérie/famille d'antibiotiques en France métropolitaine en 2015 (Tableau 8). Cette étude présente également une estimation de prévalence (nombre de cas) par site d'infection avec de la résistance à un antibiotique⁵⁰.

Des données sur les coûts ont été obtenues à partir de l'étude de Touat *et al.* (2019) qui a estimé à partir de données du SNDS la durée d'hospitalisation supplémentaire pour les séjours supérieurs à 24 heures avec une infection aiguë ainsi que les coûts des séjours hospitaliers supplémentaires par site d'infection avec des codes de résistance en France métropolitaine en 2015 (Tableau 9).

Les données de prévalence des couples bactérie/famille d'antibiotiques étudiés, associées à des données économiques (coût des séjours hospitaliers, salaire moyen sur la période analysée, etc.), ont permis de calculer différents types de coûts directs et de coûts indirects, en termes monétaires, pour les 6 couples cités plus haut. Toutefois, il est à noter que toutes les informations nécessaires pour estimer l'ensemble des coûts tangibles en santé humaine n'ont pas pu être obtenues à partir des études disponibles pour les couples (Tableau A1) :

⁴⁸ Dans l'étude d'Opatowski *et al.* (2019), les informations ne sont présentées que pour les *K. pneumoniae* parmi les Enterobacterales / carbapénèmes.

⁴⁹ Dans l'étude d'Opatowski *et al.* (2019), la sélection des séjours hospitaliers avec une infection bactérienne s'appuie sur une liste de codes de diagnostics de la Classification Internationale des maladies (CIM-10) qui permettent d'associer une bactérie résistante à une infection.

⁵⁰ Il est à noter que les estimations dans l'étude de Cassini *et al.* (2019) sont basées sur des modèles de simulation calibrés à partir d'une revue systématique intégrant des études sur l'antibiorésistance réalisés dans différents pays. Une telle approche peut conduire à une surestimation ou une sous-estimation des données au niveau de la France. Cependant, une comparaison des résultats avec ceux obtenus par Opatowski *et al.* (2019) à partir des données du SNDS montrent que les estimations du nombre de cas par couple bactérie/famille d'antibiotiques sont très proches.

- i) des données n'ont pas pu être mobilisées pour analyser les coûts directs liés aux soins post-hospitalisation⁵¹ ;
- ii) des données sur le nombre d'hospitalisations n'ont été obtenues que pour les couples Enterobacterales/carbapénèmes, Enterobacterales/C3-4G et les SARM. Par conséquent, l'estimation des coûts liés aux hospitalisations par exemple n'a été possible que pour ces couples ;
- iii) dans les études mobilisées, les données n'ont été recueillies que pour les Enterobacterales entraînant le plus grand nombre d'hospitalisations : *E. coli* et *K. pneumoniae* ;
- iv) l'étude de Cassini *et al.* (2019) fournit des informations pour le couple *Acinetobacter* / carbapénèmes dont l'espèce *A. baumannii* retenue dans la liste des experts du GT représente environ 80 % des infections.

Tableau 6 : Sources de données utilisées pour l'estimation des coûts en santé humaine pour les six couples bactérie/famille d'antibiotiques analysés

Couple bactérie/famille d'antibiotiques	Types de coûts analysés	
	Coûts directs	Coûts indirects
Enterobacterales/carbapénèmes (Rang 1)	X	X
Enterobacterales/C3-4G (Rang 2)	X	X
SARM (Rang 3)	X	X
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /carbapénèmes (Rang 5)		X
Enterobacterales/polymyxines (colistine) (Rang 8)		X
<i>Acinetobacter baumannii</i> /carbapénèmes (Rang 11)		X
Sources des données	Opatowski <i>et al.</i> (2019) ; Touat <i>et al.</i> (2019)	Cassini <i>et al.</i> (2019) ; Touat <i>et al.</i> (2019)

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; le rang du couple bactérie/famille d'antibiotiques dans la hiérarchisation établie par le GT est indiqué entre les parenthèses.

Tableau 7 : Nombre d'hospitalisations par site d'infection associés à une bactérie résistante à une famille d'antibiotique estimé en France métropolitaine en 2016

Sites d'infection	SARM [IC 95%]	<i>E. coli</i> /C3-4G [IC 95%]	<i>K. pneumoniae</i> /C3-4G [IC 95%]	<i>K. pneumoniae</i> / carbapénèmes [IC 95%]
Voies respiratoires basses	6289 [4982-7596]	-	2307 [1544-3070]	61 [0-153]
Bactériémie primaire	1699 [1334-2064]	1839 [1484-2193]	688 [456-920]	17 [0-42]
Peau et parties molles	6099 [5110-7088]	-	678 [388-968]	20 [0-53]
Infection sur matériel	1531 [1425-1638]	-	638 [567-708]	-

⁵¹ Les données disponibles dans l'étude de Touat *et al.* 2021 (la seule étude sur les dépenses post-hospitalisation en France) ne permettent pas de lier les dépenses aux différents couples bactérie/famille d'antibiotiques.

Voies génito-urinaires	1060 [990-1131]	15801 [15480-16122]	2769 [2637-2901]	31 [0-44]
Gastro-intestinal et abdominal	-	10247 [8370-12123]	1184 [593-1775]	-
Cœur et médiastin	-	4405 [3406-5405]	-	-

Note : les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets. ; sources : données PMSI, Opatowski *et al.* 2019

Tableau 8 : Nombre de cas d'infections associés et nombre d'années de vie perdues attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques estimés en France métropolitaine en 2015

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Nombre de cas [IC 95%]	Nombre d'années de vie perdues [IC 95%]
SARM	31999 [28174-36149]	28900 [26425-31481]
<i>E. coli</i> /C3-4G	55957 [47961-64194]	32168 [28517-36673]
<i>K. pneumoniae</i> /C3-4G	164487 [14478-18464]	21886 [20094-23874]
<i>E. coli</i> / carbapénèmes	144 [105-190]	176 [132-236]
<i>K. pneumoniae</i> /carbapénèmes	183 [128-250]	716 [525-939]
<i>E. coli</i> /polymyxines	290 [211-378]	553 [395-768]
<i>K. pneumoniae</i> /polymyxines	368 [284-459]	715 [524-939]
<i>A. baumannii</i> /carbapénèmes	444 [376-519]	1029 [807-1282]
<i>P. aeruginosa</i> /carbapénèmes	15234 [12757-17913]	29005 [23030-36114]

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets ; entre 2015-2020, l'espérance de vie en France est de 80 années pour les hommes et 85 années pour les femmes selon l'Insee (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2569330?sommaire=2587886>) ; sources : données EARS-Net, Cassini *et al.* 2019.

Tableau 9 : Nombre de jours supplémentaires d'hospitalisation et coûts moyens supplémentaires des séjours hospitaliers par site d'infection avec de l'antibiorésistance estimés en France métropolitaine en 2015

Sites d'infection	Nombre de jours supplémentaires [IC 95%]	Coût moyen supplémentaire séjour (x 1000 €) [IC 95%]
Voies respiratoires basses	3 [2,3-3,7]	1,84 [1,22-2,45]
Bactériémie primaire	2,3 [1,4-3,2]	2,78 [1,98-3,45]
Infection sur matériel	2 [1-2,5]	1,09 [0,77-1,4]
Voies génito-urinaires	1 [0,9-1,1]	0,69 [0,62-0,76]
Peau et parties molles	1,9 [1,4-2,4]	1,08 [0,76-1,4]
Gastro-intestinal et abdominal	1,7 [1,1-2,3]	1,31 [0,86-1,76]
Ostéo-articulaire	1,5 [0,7-2,3]	1,94 [1,59-2,28]
Autres	3,9 [2,8-5]	2,63 [1,82-3,43]

Note : Les « autres infections » incluent les infections du système nerveux, de l'œil, du cœur et du médiastin, infections de l'oreille, du nez et de la gorge, infections pendant la grossesse et infections du nouveau-né ; les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets ; source : données PMSI, Touat *et al.* 2019.

2- Types de coûts en santé humaine de l'antibiorésistance

2.1 Coûts directs de l'antibiorésistance

Pour les coûts directs, seules les dépenses supplémentaires de soins en milieux hospitaliers attribuables à l'antibiorésistance ont pu être estimées à partir des données recueillies dans la littérature⁵². Pour chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques, les dépenses totales occasionnées pour les hospitalisations ont été obtenues en faisant la somme des quantités de séjours hospitaliers supplémentaires par site d'infection avec des codes d'antibiorésistance (Tableau 7) pondérées par le coût moyen supplémentaire d'un séjour hospitalier attribuable à l'antibiorésistance (Tableau 8). A noter que pour les infections du cœur et médiastin ainsi que pour les voies respiratoires hautes, le même coût moyen a été utilisé car ce coût n'a pas été estimé individuellement pour ces sites d'infection dans l'étude de Touat *et al.* (2019). Les informations disponibles dans l'étude n'ont pas permis de recalculer les coûts moyens pour ces différents sites d'infection.

⁵² Touat *et al.* (2021) ont estimé la durée de suivi des soins après un passage à l'hôpital pour certains sites d'infection avec une bactérie résistante à partir des données du SNDS. Cependant, cette étude n'a pas permis de calculer les coûts liés à des soins post-hospitalisation pour les couples bactérie/famille d'antibiotiques. Le GT a donc fait le choix de ne pas intégrer les coûts post-hospitalisation dans les calculs.

2.2. Coûts indirects de l'antibiorésistance

2.2.1. Pertes économiques liées à l'absence au travail

Pour chacun des couples bactérie/famille d'antibiotiques, les pertes de productivité liées à l'absence au travail de personnes hospitalisées ont été calculées en faisant la somme des séjours hospitaliers supplémentaires (Tableau 7) pondérées par les durées moyennes supplémentaires d'hospitalisation attribuables à l'antibiorésistance (exprimées en jours) et le salaire moyen journalier en 2016 (98 euros pour un salaire brut annuel en équivalent temps plein de 35 865 euros selon l'INSEE⁵³). Cette somme est également pondérée par le taux d'emploi pour l'année 2016 (63,9 % selon l'INSEE⁵⁴) et un facteur de correction d'âge. Ce facteur de correction d'âge représente la part des hospitalisations pour des individus en âge de travailler. Se basant sur les données disponibles dans l'étude d'Opatowski *et al.* (2019), le facteur de correction d'âge est établi à 0,35⁵⁵. Dans ce calcul de pertes économiques liées à l'absence au travail, la valeur moyenne des durées de séjours hospitaliers (incluant les infections du système nerveux, de l'œil, du cœur et du médiastin, les infections de l'oreille, du nez et de la gorge, les infections pendant la grossesse et infections du nouveau-né) a été utilisée pour les infections du cœur et du médiastin.

2.2.2. Pertes économiques liées aux décès prématurés

Pour chaque couple bactérie/famille d'antibiotiques, les pertes économiques attribuables aux décès prématurés ont été estimées en multipliant le nombre d'années de vie perdues par le salaire brut moyen en équivalent temps plein en 2016 en France⁵⁶. Cette valeur a été pondérée par le taux d'emploi pour l'année 2016 et le facteur de correction d'âge qui prend en compte le nombre de cas d'infection pour la catégorie de la population en âge de travailler. En suivant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les pertes économiques liées aux décès prématurés ont été également actualisées sur une période de 30 ans, en considérant un taux d'intérêt de 2,5 %⁵⁷.

III- Résultats

Comme mentionné plus haut, les coûts en santé humaine n'ont été estimés que pour certains couples bactérie/famille d'antibiotiques pour lesquels des données ont pu être recueillies à partir de la littérature. De plus, des coûts directs et des coûts indirects n'ont pu être estimés que pour les SARM, Enterobacterales/C3-4G et *K. pneumoniae*/carbapénèmes tandis que seules les pertes économiques liées aux décès prématurés ont pu être estimés pour les autres couples. Les résultats sont donc présentés et interprétés pour chacun des types de coûts estimés séparément.

⁵³ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4211382?sommaire=4204504&q=revenu+annuel+brut+2016#tableau-figure1> consulté le 22/02/2022.

⁵⁴ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4177135?sommaire=4177572&geo=METRO-1> consulté le 22/02/2022.

⁵⁵ Ce facteur peut être sous-estimé ou surestimé étant donné qu'il s'agit de la part des hospitalisations pour des individus entre 15 et 65 ans. D'une part, il s'agit d'une moyenne sur l'ensemble des sites d'infection et d'autre part, l'âge légal de travail et de départ à la retraite en France est, respectivement de 16 ans et 62 ans.

⁵⁶ En l'absence de données, on fait l'hypothèse que les hospitalisations pour les infections avec de l'antibiorésistance concernent la population sans aucun gradient social. Le salaire « moyen » est donc l'indicateur retenu.

⁵⁷ Pour l'actualisation de données relatives aux estimations économiques en liaison avec la santé humaine, la Haute Autorité de Santé recommande d'utiliser un taux d'actualisation de 2,5 % pour un horizon temporel allant jusqu'à 30 ans. Au-delà, le taux s'abaisse progressivement jusqu'à un seuil fixé à 1,5 %. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf

1- Coûts d'hospitalisation attribuables aux SARM, Enterobacterales/C3-4G et *K. pneumoniae*/carbapénèmes en France en 2016

Compte tenu de la durée d'hospitalisation moyenne supplémentaire attribuable à l'antibiorésistance, du coût moyen journalier supplémentaire pour chaque site d'infection et de la distribution du nombre d'hospitalisations par site d'infection, les dépenses totales pour l'ensemble des séjours hospitaliers s'élèveraient à environ 52 millions d'euros pour les Enterobacterales/C3-4G en France en 2016 dont près de 80 % pour les seules infections causées par les *E. coli* (

Tableau 10). Les estimations étant basées sur des valeurs moyennes des charges hospitalières par site d'infection, le coût total est par conséquent fortement lié au nombre d'hospitalisations, qui est largement plus élevé pour les Enterobacterales/C3-4G que pour les autres couples bactérie/famille d'antibiotiques (Tableau 7). Après les Enterobacterales/C3-4G, les SARM représente le coût direct le plus élevé avec environ 25 millions d'euros de dépenses d'hospitalisation. Avec un nombre très faible de cas d'hospitalisations occasionnés par rapport aux Enterobacterales/C3-4G et aux SARM, les *K. pneumoniae*/carbapénèmes représentent une part très faible (moins de 1 %) des coûts d'hospitalisation en France métropolitaine en 2016.

Cependant, rapporté au nombre de cas, le coût d'un séjour hospitalier occasionné par *K. pneumoniae*/carbapénèmes serait plus élevé en moyenne par rapport aux Enterobacterales/C3-4G et aux SARM. Le coût moyen par cas s'élèverait à 1 570 euros pour *K. pneumoniae*/carbapénèmes contre seulement 1 270 euros pour *E. coli*/C3-4G. Cette différence de coût par cas est due à la distribution du nombre d'hospitalisations par site d'infection. Par exemple, les voies respiratoires basses présentent la durée moyenne d'hospitalisation la plus élevée (3 jours) et la bactériémie primaire avec le coût moyen le plus élevés (2 780 euros) et représentent environ 60 % des hospitalisations pour *K. pneumoniae* contre seulement environ 5 % pour *E. coli* (Tableaux A2 et A4).

1.1. Pertes économiques attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France en 2015 et 2016

Le niveau des pertes économiques occasionnées par les couples bactérie/famille d'antibiotiques est fortement influencé par le nombre de jours d'hospitalisation en 2016 et par le nombre de décès prématurés attribuables à ces couples en 2015 (Tableaux A2, A3 et A4). Les pertes économiques liées à l'absence au travail représenteraient moins de 5 % des pertes totales de productivité dues aux absences au travail et aux décès prématurés pour certains couples (Tableaux A6 et A7). Les Enterobacterales (*E. coli* et *K. pneumoniae*)/C3-4G, le SARM et *P. aeruginosa*/carbapénèmes occasionneraient des pertes économiques largement supérieures à celles dues aux autres couples bactérie/famille d'antibiotiques, en raison du nombre élevé de cas et du nombre d'années de vie perdues qui leur sont attribuables. Par exemple, les pertes de productivité liées aux décès prématurés attribuables aux Enterobacterales/carbapénèmes ou Enterobacterales/polymyxines (colistine) représentent moins de 3 % de celles qu'occasionnent les Enterobacterales/C3-4G (Tableau 12). Parmi les Enterobacterales, les *E. coli*/C3-4G, seraient responsables d'une plus forte proportion de ces pertes économiques.

Tableau 10 : Coûts d'hospitalisation attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France métropolitaine en 2016, exprimés selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Coût par cas (x1000 €) [IC 95%]	Coût total (millions €) [IC 95%]
SARM	1,51 [1,19-1,84]	25,26 [19,86-30,65]
<i>E. coli</i> /C3-4G	1,27 [1,05-1,49]	41,00 [33,81-48,19]
<i>K. pneumoniae</i> /C3-4G	1,34 [1,04-1,63]	11,03 [8,60-13,47]
<i>K. pneumoniae</i> /carbapénèmes	1,57 [0,53-2,6]	0,20 [0,07-0,34]

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets ; sources : calculs des auteurs – données d'Opatowski *et al.* (2019) et Touat *et al.* (2019)

Tableau 11 : Pertes économiques liées à l'absence au travail attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France en 2016, exprimées selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Pertes économiques liées à l'absence au travail (millions €) [IC 95%]
SARM	1,10 [0,97-1,22]
<i>E. coli</i> /C3-4G	2,12 [1,94-2,30]
<i>K. pneumoniae</i> /C3-4G	0,54 [0,50-0,59]
<i>K. pneumoniae</i> /carbapénèmes	0,01 [0,01-0,01]

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets ; source : calculs des auteurs – données Opatowski *et al.* (2019) ; Touat *et al.* (2019) :

Tableau 12 : Pertes économiques liées aux décès prématurés attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France métropolitaine en 2015, exprimées selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Pertes économiques liées aux décès prématurés (millions €) [IC 95%]
SARM	110,20 [100,76-120,04]
<i>E. coli</i> /C3-4G	122,66 [108,74-139,84]
<i>K. pneumoniae</i> /C3-4G	84,48 [76,62-91,03]
<i>K. pneumoniae</i> /carbapénèmes	2,73 [2,00-3,58]
<i>E. coli</i> /carbapénèmes	0,67 [0,50-0,09]
<i>E. coli</i> /polymyxines	2,11 [1,50-2,93]
<i>K. pneumoniae</i> /colistine	9,58 [7,50-11,98]
<i>A. baumannii</i> /carbapénèmes	3,93 [3,07-4,89]
<i>P. aeruginosa</i> /carbapénèmes	110,60 [87,82-137,10]

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; source : calculs des auteurs – données issues de l'article de Cassini *et al.* 2019.

IV- Discussion

L'exploitation des données de la littérature récente a permis de faire une estimation de certains coûts tangibles en santé humaine attribuables à une sélection de couples bactérie/famille d'antibiotiques en France. Concernant les coûts directs estimés, les résultats montrent que des couples qui occasionnent de faibles nombres d'hospitalisations, comme les Enterobacterales/carbapénèmes (les *K. pneumoniae* en particulier), seraient ceux pour lesquels les coûts moyens par cas en milieu hospitalier seraient les plus élevés. Ce résultat peut s'expliquer par une forte représentation de ces couples dans des hospitalisations pour des sites d'infection pour lesquels la durée et/ou le coût moyen des séjours hospitaliers sont les plus élevés (Tableaux A2 et A4). Ce résultat tend à conforter la position des Enterobacterales/carbapénèmes en tête du classement de hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques établis par le GT.

Cependant, la variabilité des coûts d'hospitalisation par cas est assez large au sein même des couples bactérie/famille d'antibiotiques pour lesquels les estimations ont été réalisées. Cette variabilité est exprimée par les larges intervalles de confiance autour de ces résultats. Par conséquent, l'inclusion de ce critère de coût par cas dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques a été considérée par le GT comme n'apportant pas une information utile pour pouvoir discriminer entre les couples. Cette forte variabilité peut s'expliquer par le fait que les estimations sont basées sur des valeurs moyennes utilisées pour les coûts des séjours hospitaliers par site d'infection. Or, Touat et al. (2019) ont montré que ces coûts par site d'infection ne sont pas homogènes entre les couples bactérie/famille d'antibiotiques. Il serait donc nécessaire d'affiner les calculs afin de pouvoir caractériser la variabilité entre les différents couples.

Les résultats montrent une certaine variabilité en termes de coût total intégrant les dépenses d'hospitalisation et les pertes économiques dues aux absences au travail et aux décès prématurés attribuable aux différents couples bactérie/famille d'antibiotiques pour lesquels les estimations ont pu être réalisées. Toutefois, le coût total est fortement corrélé au nombre de cas pour chacun des couples analysés. Ainsi, tenant compte du nombre total de cas pour chacun des couples, les Enterobacterales/C3-4G (les *E. coli* en particulier) ainsi que les SARM occasionneraient des dépenses d'hospitalisation et des pertes de productivité largement supérieures à des couples avec une faible prévalence comme les Enterobacterales/carbapénèmes (les *K. pneumoniae* en particulier).

Le Tableau 13 présente une comparaison du rang (position) des 6 couples bactérie/famille d'antibiotiques analysés pour chacun des trois critères utilisés par le GT pour la hiérarchisation (transmissibilité, traitabilité et morbi-mortalité) et pour un critère de coûts (pertes économiques liées aux décès prématurés qui est le seul indicateur de coûts pour lequel l'estimation est possible pour les six couples à partir des données utilisées). Les résultats montrent que si le classement des couples était basé sur les pertes économiques liées aux décès prématurés en particulier, il serait différent de celui obtenu à partir des autres critères sanitaires utilisés dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques. Par exemple, parmi les 6 couples analysés, les Enterobacterales/C3-4G occupent le premier rang sur la base des pertes économiques liées aux décès prématurés tandis qu'elles se placent en cinquième position pour le critère « traitabilité ». A l'inverse, les Enterobacterales/carbapénèmes se placent en sixième position pour les pertes économiques mais en première position pour les critères « traitabilité » et « morbi-mortalité ». Tenant compte de ces résultats, un tel indicateur de coûts pourrait donc être intégré dans la hiérarchisation de ces couples qui pourrait alors être construite sur des facteurs multidimensionnels. Cependant, les pertes économiques liées aux décès prématurés ne représentent qu'une partie des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques. Or, utiliser un critère des impacts économiques dans la hiérarchisation suppose d'inclure l'ensemble des coûts directs, indirects et intangibles pour l'ensemble des couples à hiérarchiser, ce qui n'a pas été possible pour les différents couples analysés compte tenu des données utilisées et disponibles.

Tableau 13 : Position des couples bactérie/famille d'antibiotiques considérant les pertes économiques liées aux décès et les autres critères sanitaires utilisés par le GT

Couples bactérie/famille d'antibiotiques	Pertes économiques dues aux décès prématurés	Transmissibilité	Traitabilité	Morbi-mortalité	Criticité
Enterobacterales/C3-4G	Position 1	Position 2	Position 5	Position 3	Position 2
<i>P. aeruginosa</i> /carbapénèmes	Position 2	Position 6	Position 2	Position 2	Position 6
SARM	Position 3	Position 1	Position 6	Position 4	Position 3
Enterobacterales/polymyxines	Position 4	Position 3	Position 3	Position 6	Position 4

<i>A. baumannii</i> /carbapénèmes	Position 5	Position 5	Position 4	Position 5	Position 5
Enterobacterales/carbapénèmes	Position 6	Position 4	Position 1	Position 1	Position 1

Note : *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les Enterobacterales analysées dans cette partie ; le critère de criticité combine les critères « transmissibilité », « traitabilité » et « morbi-mortalité » ; le code couleur indique la position des couples bactérie/famille d'antibiotiques les uns par rapport aux autres en tenant compte du critère de hiérarchisation en question.

Bien que certains coûts directs et coûts indirects estimés soient assez variables entre les couples bactérie/famille d'antibiotiques et que, pris isolément, certains des indicateurs (coût par cas d'hospitalisation ou coût total) puissent conduire à un classement différent de celui établi à partir des critères sanitaires, un point de vigilance est à souligner : en effet, la corrélation du coût total (incluant les différents types de coûts) avec la prévalence en termes de nombre de cas peut en faire un critère inadéquat pour l'intégrer comme critère dans la hiérarchisation de ces couples. L'utilisation du coût total comme critère dans la hiérarchisation des couples bactérie/famille d'antibiotiques pourrait donc violer le principe de non interdépendance entre les critères, et notamment avec ceux caractérisant la traitabilité et la morbi-mortalité. Par conséquent, l'intégration d'un tel critère nécessite, d'une part, l'estimation de tous les types de coûts attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques et, d'autre part, un test d'indépendance entre ces différents critères.

V- Limites et recommandations

Les principales limites de ce travail d'estimation des coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques sont liées aux données mobilisables dans le cadre de l'expertise. Les coûts analysés ont été estimés à partir des seules données (en faible nombre) provenant de la littérature. Le GT a en effet rencontré des difficultés pour accéder aux bases de données médico-administratives existantes dans le délai initialement prévu pour le traitement de la saisine. Les estimations présentées ont donc été réalisées à partir des données de la littérature récente en France, pour lesquelles il est à noter que :

- très peu d'études ont été réalisées sur les coûts en santé humaine attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques en France. De plus, les estimations ont été réalisées dans ces études pour un nombre très restreint de couples bactérie/famille d'antibiotiques, ce qui n'a pas permis de travailler sur l'ensemble des couples retenus par le GT et de comparer les coûts qui leur sont attribuables ;
- les dépenses post-hospitalisation n'ont pas été intégrées dans l'estimation des coûts directs à cause de la qualité des données mobilisées, ce qui conduit inévitablement à une sous-estimation de ces coûts ;
- les estimations réalisées pour les différents types de coûts sont représentées par des valeurs moyennes pour certains paramètres (durée de séjours hospitaliers et coût supplémentaires attribuables à l'antibiorésistance). Ces moyennes sont calculées sur plusieurs couples bactérie/famille d'antibiotiques ou plusieurs sites d'infection, ce qui peut conduire à une sous-estimation ou une surestimation des coûts attribuables à chacun de ces couples⁵⁸.

En ce sens, l'accès à des bases de données médico-administratives comme celles du SNDS (le PMSI en particulier) notamment par la réduction du temps nécessaire pour leur mise à disposition aurait pu permettre des analyses plus fines des coûts en santé humaine attribuables aux différents couples. Cependant, les études sur les coûts en santé humaine de l'antibiorésistance basées sur les données du SNDS et en particulier du PMSI peuvent présenter certaines limites liées au mode de renseignement de ces données. En particulier, la qualité du codage PMSI peut varier d'un hôpital à l'autre (Pierron *et*

⁵⁸ Les résultats de l'étude de Touat *et al.* (2019) ont montré une certaine hétérogénéité dans la durée moyenne de séjours hospitaliers et les coûts moyens supplémentaires attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques.

al., 2015). De fait, l'enregistrement de ces données nécessite un investissement en temps et en ressources humaines de la part des hôpitaux. Des retours de la part des utilisateurs de ces informations pourraient constituer une incitation pour l'amélioration du système de codage et une harmonisation entre les hôpitaux, afin de pouvoir mieux mesurer les coûts attribuables aux couples bactérie/famille d'antibiotiques.

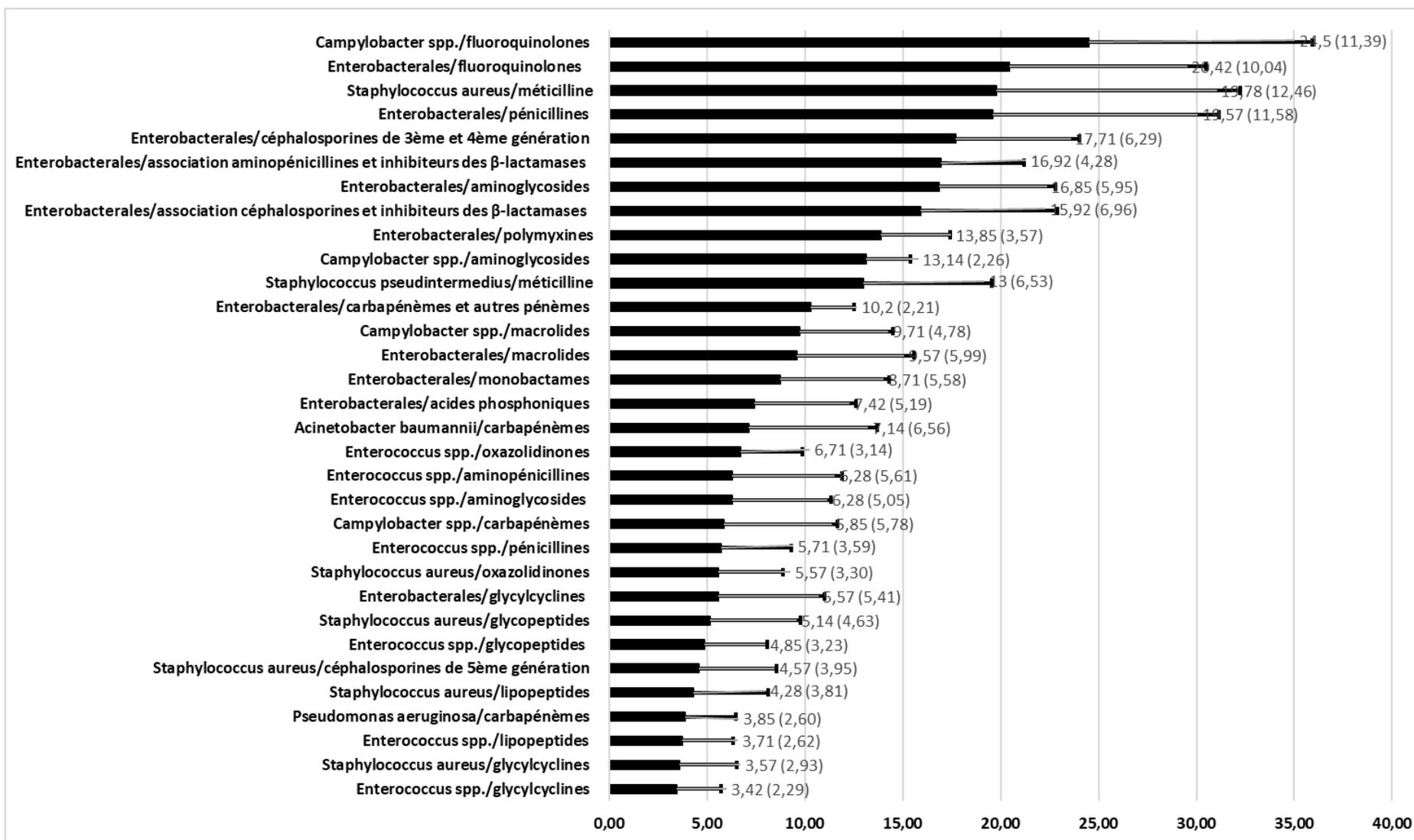
Par ailleurs, les seules études récentes sur les coûts en santé humaine attribuables à l'antibiorésistance en France n'ont estimé que des coûts directs et en particulier les dépenses en milieu hospitalier (Touat *et al.*, 2019) ou pour des suivis de soins après un passage à l'hôpital (Touat *et al.*, 2021). Cependant, une part non négligeable des traitements des infections avec des bactéries résistantes n'implique pas d'hospitalisation et pourrait ne pas être repérée par les systèmes de collecte de données existants. La mise en place d'un système permettant d'identifier ces cas d'infections liées à des bactéries antibiorésistantes qui peuvent entraîner des soins et dépenses de santé en dehors du milieu hospitalier ainsi que des pertes de productivité et des coûts intangibles, pourrait permettre une meilleure évaluation du coût total attribuable à l'antibiorésistance en France.

Annexe 6 : Exemple de grille de notation des 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques pour le critère « transmissibilité »

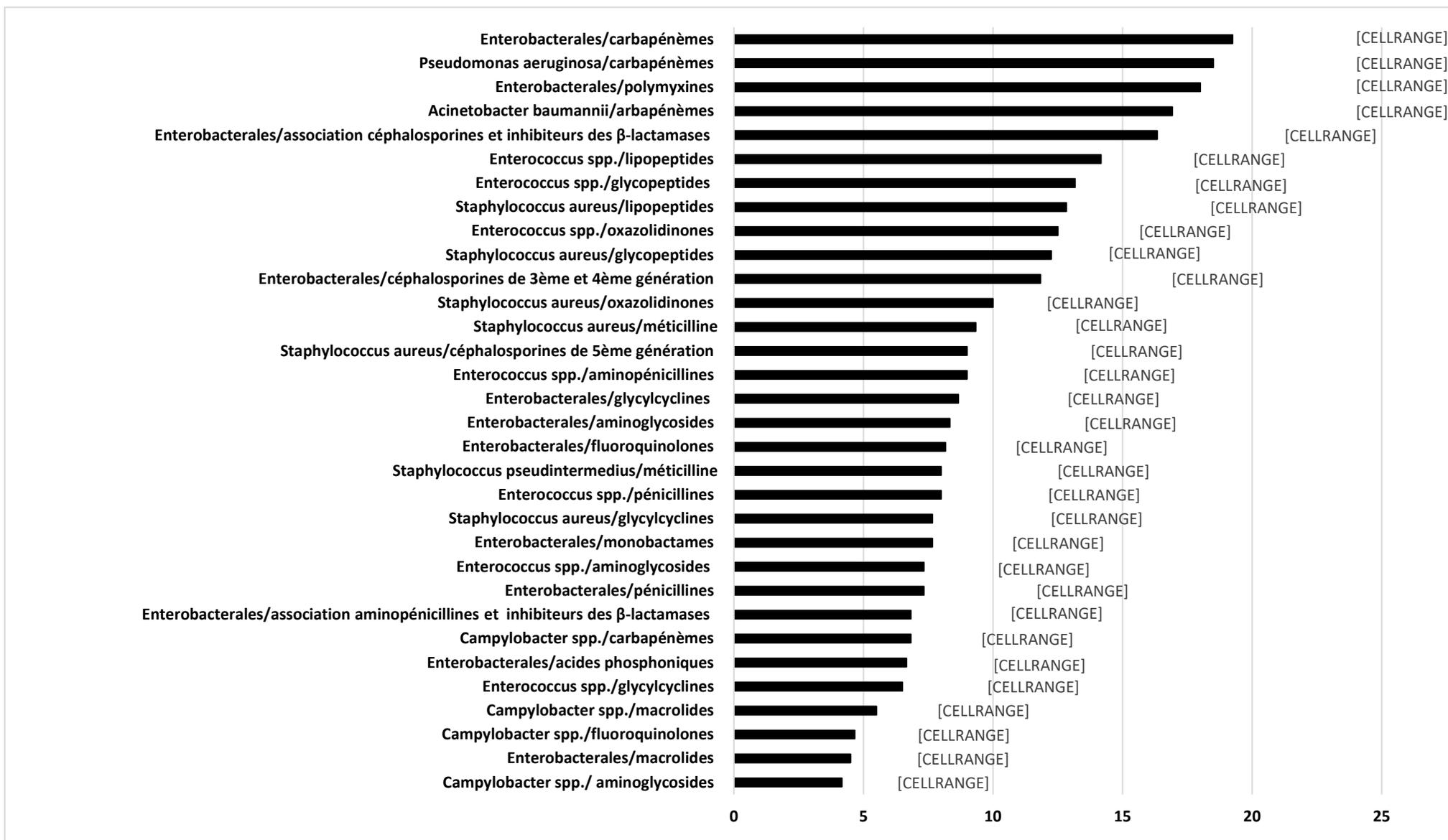
Fichier Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage Dites-nous ce que vous voulez faire..								
D5 : X ✓ fx Campylobacter spp./ aminoglycosides								
	A	B	C	D	E	F	G	
1								
2	Nom de l'expert	Définition	Couples bactérie/famille d'antibiotique à classer		nombre de billes (320 billes au total à répartir comme vous le voulez parmi les 32 couples)			
3		Importance des voies de transmission zoonotiques (animal-Homme), directes, ou via la chaîne alimentaire, ou via l'environnement + fréquence des événements de transmission.	Genre ou famille de bactéries	Couple bactérie/famille d'antibiotique				
4			<i>Acinetobacter</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> / carbapénèmes	4			
5			<i>Campylobacter</i>		<i>Campylobacter</i> spp./ aminoglycosides	16		
6					<i>Campylobacter</i> spp./carbapénèmes	14		
7					<i>Campylobacter</i> spp./ fluoroquinolones et autres quinolones	14		
8					<i>Campylobacter</i> spp./macrolides	16		
9			Enterobacterales		Enterobacterales/acides phosphoniques (ex : fosfomycine)	9		
10					Enterobacterales/ aminoglycosides	13		
11					Enterobacterales/ aminopénicillines	13		
12					Enterobacterales/carbapénèmes et autres pénèmes	12		
13					Enterobacterales/association céphalosporines et inhibiteurs de la β -lactamase	14		
14					Enterobacterales/céphalosporines de 3ème et 4ème génération	14		
15					Enterobacterales/fluoroquinolones et autres quinolones	12		
16					Enterobacterales/glycylcyclines	12		
17					Enterobacterales/macrolides	12		
18					Enterobacterales/monobactames	12		
19				Enterobacterales/pénicillines	9			
20			Enterobacterales/polymyxines (colistine)	10				

Annexe 7 : Valeurs moyennes (écart-types) attribué(e)s aux trois critères de hiérarchisation pour les 32 couples bactérie/famille d'antibiotiques (n=12)

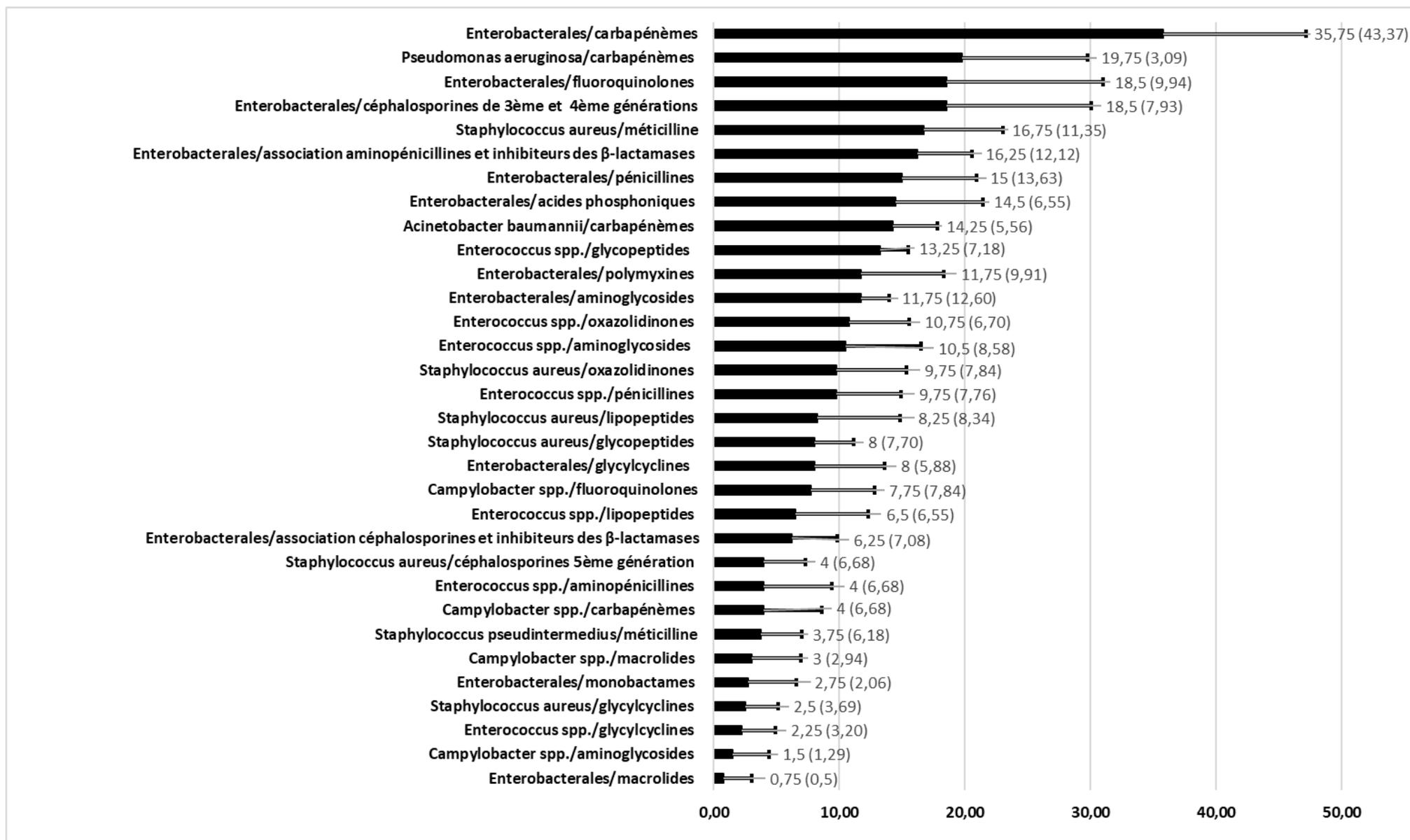
1- Critère « transmissibilité »



2- Critère « traitabilité »



3- Critère « morbi-mortalité »



Annexe 8 : Antibiotiques appartenant aux C3-4G ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements en fonction des espèces animales cibles

Molécule	Voie d'administration	Indications de traitements chez les espèces animales cibles						Nombre de spécialités
		Bovin	Veau	Porc	Cheval	Chien	Chat	
Cefoperazone	Intramammaire lactation	Mammites cliniques						1
Ceftiofur	Injectable	Affections respiratoires, panaris interdigité, métrites		Affections respiratoires, septicémies, polyarthrites, polysérosites	Affections respiratoires			12
Cefquinome	Intramammaire tarissement	Mammites subcliniques						1
	Intramammaire lactation	Mammites cliniques						3
	Injectable	Affections respiratoires, panaris interdigité, fourchet, dermatite digitée	Septicémies néonatales	Affections respiratoires, Syndromes MMA (Mammites, Métrite. Agalaxie), méningites, arthrites, épidermites				2
Cefovecin	Injectable					Infections cutanées, infections urinaires, infection dentaires	Infections cutanées, infections urinaires	1

Annexe 9 : Antibiotiques appartenant aux fluoroquinolones ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements en fonction des espèces animales cibles

Molécule	Voie d'administration	Indications de traitements chez les espèces animales cibles						Nombre de spécialités
		Volaille	Bovin	Veau	Porc	Chien	Chat	
Danofloxacin	Parentérale		Mammites aiguës Infections respiratoires	Entérites aiguës				1
Enrofloxacin	Parentérale		Infections respiratoires Mammites aiguës Infections digestives Septicémies Arthrites	Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Arthrites	Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Syndrome MMA			36
	Orale	Mycoplasmosse Pasteurellose		Infections respiratoires Infections digestives		Infections cutanées Infections urinaires	Infections respiratoires hautes	
Marbofloxacin	Parentérale		Infections respiratoires Mammites aiguës	Infections respiratoires	Infections respiratoires Infections digestives Syndrome MMA	Infections cutanées Infections urinaires Prévention des infections chirurgicales	Infections cutanées Prévention des infections chirurgicales	11
	Orale			Gastro-entérites		infections cutanées, infections urinaires, infections respiratoires	Infections cutanées, Infections respiratoires supérieures	13
	Instillation auriculaire					Otites externes		2
Pradofloxacin	Orale					Infections cutanées, Infections urinaires, Infections dentaires	Infections cutanées Infections respiratoires hautes	4
Orbifloxacin	Instillation auriculaire					Otites externes		1

Annexe 10 : Récapitulatif des antibiotiques appartenant aux polymyxines ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements chez les espèces animales cibles

Molécule	Voie d'administration	Indications de traitements chez les espèces animales cibles							Nombre de spécialités
		Volaille	Bovin	Veau	Porc	Cheval	Chien	Chat	
Bacitracine	Orale								1
	Intramammaire		Mammites						1
Colistine	Parentérale (en association avec une aminopénicilline)		Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Infections urogénitales	Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Omphalophlébite	Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Infections urogénitales	Infections respiratoires Infections digestives Septicémies Infections urogénitales	Infections respiratoires Infections digestives Infections urogénitales	Infections respiratoires Infections digestives Infections urogénitales	6
	Parentérale (colistine uniquement)	Septicémies		Septicémies	Septicémies				2
	Orale (colistine uniquement)	Infections digestives		Infections digestives	Infections digestives				22
	Intramammaire (en association avec cloxacilline)		Mammites						2
Polymyxine B	Topique						Otites externes Infections cutanées Infections oculaires	Otites externes Infections cutanées Infections oculaires	6

Annexe 11 : Récapitulatif des antibiotiques appartenant aux aminosides ainsi que leur nombre de spécialités, leur voie d'administration et les indications de traitements chez les espèces animales cibles

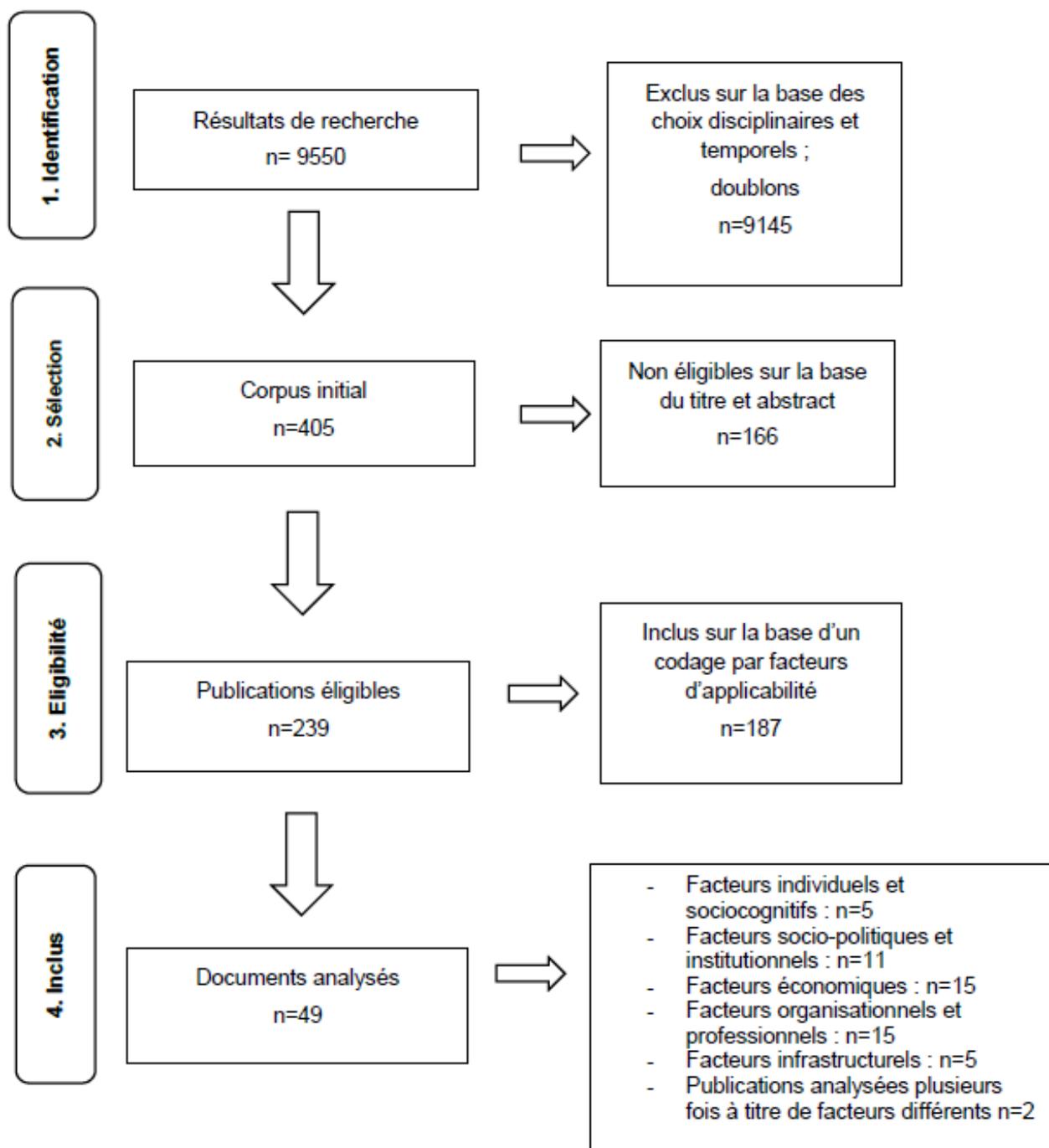
Molécule	Voie d'administration	Indications de traitements chez l'espèce animale cible								Nombre de spécialités
		Volaille	Lapin	Bovin	Veau	Porc	Chien	Chat	Cheval	
Kanamycine	Intramammaire			Mammites cliniques						1
Néomycine	Intramammaire			Mammites cliniques Mammites subcliniques						5
	Parentérale			Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie			Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie	Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie		1
	Orale	Infections digestives	Infections digestives		Infections digestives	Infections digestives	Infections digestives	Infections digestives		12
	Topique						Infections oculaires Infections cutanées Otites externes	Infections oculaires Infections cutanées Otites externes	Infections cutanées	8
Dihydrostreptomycine	Parentérale			Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie Panaris interdigité		Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie	Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie	Septicémies Infections respiratoires Infections urogénitales Infections cutanées Infections post-chirurgie		9
	Orale		Infections digestives		Infections digestives	Infections digestives				2
	Intramammaire			Mammites clinique Mammites subcliniques						2

Gentamicine	Orale				Infections digestives					1
	Injectable				Infections digestives Septicémies	Infections digestives Septicémies	Infections urinaires	Infections urinaires		4
	Intramammaire			Mammites cliniques						1
	Topique						Infections oculaires Otites externes	Infections oculaires Otites externes		5
Spectinomycine	Injectable	Infections respiratoires Infections digestives		Infections respiratoires Infections digestives	Infections respiratoires Infections intestinales Infections urinaires Infections cutanées Arthrites Omphalites	Infections respiratoires Infections intestinales Infections urinaires Infections cutanées Arthrites	Infections respiratoires Infections intestinales Infections urinaires Infections cutanées Arthrites	Infections respiratoires Infections intestinales Infections urinaires Infections cutanées Arthrites	Infections respiratoires Infections digestives	4
	Orale	Infections respiratoires chroniques				Infections digestives				1
Apramycine	Orale	Infections digestives	Infections digestives		Infections digestives	Infections digestives				

Annexe 12 : Démarche de requête et sélection des publications relatives à la gestion des maladies infectieuses animales

Requête utilisée (titre/résumé/mots clés) sur Scopus :

((control OR polic* OR measure OR crisis OR slaughter OR vaccination OR ban OR embargo OR contain ment OR monitoring OR prevention OR biosecurity OR hygiene OR cull)
 AND ((infectious W/0 disease) OR influenza OR (bovine W/0 tuberculosis) OR btb OR fmd OR(swine W/0 fever) OR rabies OR (blue W/0 tongue))AND (animal OR poultry OR bovine OR pork OR chicken OR pig OR cat OR dog OR horse)))





AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr