

Étude de l'usage des antibiotiques en aviculture – une approche pharmaco-épidémiologique

Claire Chauvin (1), François Madec (1), Pascal Sanders (2)

(1) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, Ploufragan-Brest

(2) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Fougères

À l'instar de nombreux pays européens, la France a depuis 1998 mis en œuvre un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques et de la résistance des bactéries sentinelles, zoonotiques et pathogènes dans les principales filières de production animale. Une originalité du dispositif français résidait dans l'intégration, dès l'origine, d'un volet pharmaco-épidémiologique complémentaire aux dispositifs de surveillance. Ce volet sera ici présenté au travers des travaux conduits en production avicole, de leurs principaux résultats et perspectives [1].

LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

La pharmaco-épidémiologie consiste en l'application des outils et principes de l'épidémiologie à l'étude des médicaments, en tant que déterminants de l'état de santé d'une population. L'objet d'étude n'est plus alors la maladie (comme usuellement en épidémiologie) mais le recours aux médicaments, avec pour questions sous-jacentes, la détermination de : ce qui est utilisé, par qui, pourquoi, dans quelles circonstances et avec quels effets bénéfiques ou défavorables. Cette approche en conditions réelles, dans une large population, de l'usage des médicaments vient compléter les connaissances acquises par les essais cliniques préalables à la mise sur le marché. Reconnue en médecine humaine et disposant d'une société internationale, la pharmaco-épidémiologie n'a encore été que peu développée en médecine vétérinaire.

Les outils utilisés relèvent de l'épidémiologie, descriptive pour caractériser les usages aux plans quantitatifs et qualitatifs, analytique afin de déterminer des associations entre les usages et leurs déterminants ou leurs effets. De tels travaux ont été successivement mis en œuvre au cours des dernières années en filière avicole, afin de mieux connaître l'usage des antibiotiques et ses conséquences.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DES USAGES ANTIBIOTIQUES

Dispositif d'étude et de suivi des usages en aviculture

Afin de pouvoir étudier et analyser le recours aux antibiotiques un dispositif de recueil de données dénommé *Observatoire avicole des consommations antibiotiques* a été mis en œuvre en 2003 [2]. Le programme de surveillance français comportait déjà depuis 1999 un recueil national annuel des ventes antibiotiques assuré par l'Anmv [3]. Il s'agissait de compléter ces informations par des données spécifiques relatives aux conditions d'emploi des antibiotiques : motifs d'utilisation, âge au traitement, durée d'administration, fréquence, saisonnalité, etc. L'organisation française de l'inspection *ante-mortem* des volailles permettait de collecter ces informations par le biais des fiches sanitaires d'élevage (FSE), documents transmis par les éleveurs aux abattoirs recensant les caractéristiques des lots à abattre et les traitements administrés. Des enquêtes de validation ont permis de garantir la qualité des informations en comparant les déclarations aux factures et ordonnances en élevage. Un échantillon représentatif de FSE a ainsi été mensuellement collecté auprès des abattoirs

de volailles bretons de 2004 à 2008. Chaque mois les usages antibiotiques de près de 250 lots de volailles abattus ont ainsi été enregistrés. En 2009, le dispositif a été suspendu lorsque les fiches d'information sur la chaîne alimentaire (fiches ICA) ont remplacé les FSE, les traitements désormais déclarés étant ceux administrés pendant les 30 derniers jours d'élevage.

Travaux méthodologiques

L'étude des usages antibiotiques nécessite, outre la collecte de données descriptives, la détermination des modalités d'expression des usages [4]. En effet, le recours aux antibiotiques recèle plusieurs dimensions reflétant les composantes et problématiques tout à la fois infectieuses, sanitaires, économiques et environnementales de l'antibiothérapie vétérinaire. Usuellement pour les éleveurs, la mesure économique des usages importe (coût en €), pour les industriels ce sont les volumes de spécialités antibiotiques ou principes actifs (nombre d'unités commerciales), tandis que pour l'infectiologue et le microbiologiste c'est l'intensité du recours aux différentes molécules antibiotiques qui devrait être mesurée (fraction de population traitée par exemple). Or une étude conduite en élevages de volailles a permis d'observer que toutes ces mesures ne sont pas équivalentes [5]. Les molécules antibiotiques présentent des différences importantes de prix et de posologies (dose requise pour traiter un kg de poids vif) qui ne permettent pas de convertir aisément les montants ou volumes vendus en nombre de traitements ou fraction de population exposée. Si un standard international de mesure existe en médecine humaine sous le vocable de DDD (pour « defined daily dose » ou dose journalière requise pour traiter un individu adulte), aucun n'a été validé en médecine vétérinaire, bien que des mesures proches soient d'ores et déjà employées [6,8]. La multiplicité et l'hétérogénéité des espèces à considérer compliquent l'appréhension standardisée des usages antibiotiques en médecine vétérinaire.

ÉTUDE DES DÉTERMINANTS DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Étude de la variabilité des usages entre élevages avicoles

Les outils d'ores et déjà mis en œuvre pour mesurer les usages antibiotiques ont tous mis en lumière la variabilité des quantités utilisées entre élevages et lots d'animaux [3, 5]. Une étude a donc été conduite dans 131 élevages de dindes de chair afin d'identifier les pratiques et caractéristiques d'élevages associées au niveau d'usage antibiotique de 246 lots enquêtés [6]. Les usages ont été exprimés selon la quantité de poids vif traitée dans chaque lot rapportée à la taille des lots en nombre d'animaux. La comparaison visait à caractériser les tiers extrêmes de la distribution des lots (respectivement les plus « faibles » et plus « forts » « utilisateurs »). Les résultats ont montré le rôle joué dans tous les cas par l'application en élevage des mesures de biosécurité et des mesures préventives, toujours associées à un moindre niveau d'usage antibiotique. L'analyse a aussi permis d'identifier l'influence de l'attitude de l'éleveur vis-à-vis des

antibiotiques, ainsi que l'existence d'élevages systématiquement associés à des lots de faible consommation antibiotique tandis que cette observation n'était pas vérifiée pour les lots à forte consommation.

Évolution des pratiques

Outre des facteurs individuels propres aux élevages, d'autres facteurs externes sont susceptibles d'influencer les pratiques d'usage des antibiotiques. L'analyse des fluctuations de l'usage mesuré au fil du temps par l'*Observatoire avicole des consommations antibiotiques* [3] a ainsi permis d'identifier l'impact de facteurs structurels et conjoncturels sur le recours aux antibiotiques des productions avicoles. Certaines molécules présentent ainsi des fluctuations saisonnières d'usage marquées, telles que les tétracyclines en production de dindes. D'autres ont vu leur usage changer progressivement avec la mise en œuvre des traitements à un âge de plus en plus précoce [5]. Ou plus brutalement, une augmentation marquée de la fréquence de traitement des lots avec une molécule particulière a pu être observée, coïncidant avec l'arrivée sur le marché de formes génériques [7,8].

L'ensemble de ces observations suggère que l'usage des antibiotiques en aviculture est fortement lié à des déterminants non seulement sanitaires mais également socio-économiques.

ÉTUDE DE L'IMPACT DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES - RELATION ENTRE EXPOSITION ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

L'autre pan important de l'approche pharmaco-épidémiologique consiste à étudier les effets des antibiotiques. S'il est aujourd'hui admis que l'usage des antibiotiques a un impact sur la résistance bactérienne, l'étude de celui-ci repose surtout sur des dispositifs expérimentaux [1]. Les données des dispositifs français de surveillance de la résistance des bactéries commensales et pathogènes ont constitué, couplées aux données d'usage, un matériau de choix pour l'analyse épidémiologique en conditions réelles, du lien entre l'isolement de bactéries résistantes des animaux et l'exposition de ceux-ci en élevage. Ainsi une première analyse cas-témoin réalisée à partir des données de surveillance des souches d'*Enterococcus faecium* isolées de poulets de chair à l'abattoir a permis de quantifier l'association entre résistance à l'avilamycine et exposition des animaux à cet antibiotique facteur de croissance (OR = 2,3 IC95 % [1,2 – 4,3]) [9]. Des analyses similaires ont pu être conduites sur la relation entre l'usage thérapeutique des antibiotiques et l'isolement d'*Escherichia coli* résistants de caeca de poulets à l'abattoir. La multiplicité des expositions thérapeutiques et des résistances ont nécessité le recours à des méthodes d'analyses originales pour permettre leur prise en compte [1,10]. Les résultats obtenus mettent en exergue le rôle de tous les traitements antibiotiques sur l'augmentation de la probabilité d'isoler une bactérie résistante, vis-à-vis de l'antibiotique utilisé comme d'autres familles antibiotiques. En effet par le biais des co-résistances, ce sont tous les usages qui contribuent à la sélection de résistances, homologues comme hétérologues.

Ces études conduites à l'échelle des lots permettent de relier usage et résistance sans toutefois considérer les possibles résistances acquises *via* l'environnement et particulièrement l'effet « différé » des pratiques d'usage. Outre la sélection immédiate de résistances chez les animaux exposés, les usages concourent à enrichir l'environnement en bactéries résistantes susceptibles de persister dans les bâtiments d'élevage et de contaminer les lots ultérieurs. Afin de mesurer l'impact global et à long terme des usages sur

la résistance mesurée, les séries temporelles constituées par les données des dispositifs de surveillance de l'usage (observatoire avicole) et de la résistance des bactéries pathogènes (Résapath) sont aussi conjointement analysées.

CONCLUSION

Ces travaux ont pu être réalisés grâce à la collaboration des professionnels et des autres unités et laboratoires de l'Afssa. Les travaux de pharmaco-épidémiologie nécessitent en effet un recueil de données auprès des utilisateurs, ainsi qu'une collaboration étroite avec d'autres disciplines. Ils ont à ce titre bénéficié de la complémentarité des actions du dispositif français de surveillance des usages et de la résistance bactérienne. Les études se poursuivent aujourd'hui dans d'autres filières (des études et enquêtes sont aussi conduites en productions porcine et cunicole au laboratoire de Ploufragan ainsi que bovine et caprine au laboratoire de Lyon). Les travaux de recherche investissent aussi désormais les domaines de la modélisation et de la conduite d'étude d'intervention, afin de contribuer à la définition d'un usage prudent et raisonné des antibiotiques.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chauvin C. (2009) Usage des antibiotiques et résistance bactérienne en élevages de volailles. Thèse de l'Université de Rennes 1. 310pp.
- [2] Chauvin C., Le Bouquin-Leneveu S., Hardy A., Haguët D., Orand J.P., Sanders P. (2005) An original system for the continuous monitoring of antimicrobial use in poultry production in France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 515-523.
- [3] Moulin G., Cavalie P., Pellanne I., Chevance A., Laval A., Millemann Y., Colin P., Chauvin C., on behalf of the 'Antimicrobial Resistance' *ad hoc* Group of the French Food Safety Agency (2008) A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62: 617-625.
- [4] Chauvin C., Madec F., Guillemot D., Sanders P. (2001) The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Veterinary Research*, 32: 533-543.
- [5] Chauvin C., Querrec M., Perot A., Guillemot D., Sanders P. (2008) Impact of antimicrobial drug usage measurement on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes, and time-trends evolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31: 301-311.
- [6] Chauvin C., Bouvarel I., Beloeil P.A., Orand J.P., Guillemot D., Sanders P. (2005) A pharmaco-epidemiological analysis of factors associated with antimicrobial consumption level in turkey broiler flocks. *Veterinary Research*, 36: 13-25.
- [7] Chauvin C. (2009) Impact of generic introduction on antimicrobial usages - A time-series analysis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(Suppl. 1): 111-112.
- [8] Chevance A., Moulin G. (2009) Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2007. Fougères, 38pp.
- [9] Chauvin C., Gicquel-Bruneau M., Perrin-Guyomard A., Humbert F., Salvat G., Guillemot D., Sanders P. (2005) Use of avilamycin for growth-promotion and avilamycin-resistance among *Enterococcus faecium* from broilers in a matched case-control study in France. *Preventive Veterinary Medicine*, 70: 155-163.
- [10] Chauvin C., Clément C., Bruneau M., Pommeret D. (2007) Time-patterns of antibiotic exposure in poultry production - a Markov chains exploratory study of nature and consequences. *Preventive Veterinary Medicine*, 80: 230-240.