



Colloque sur le veau lourd

À l'écoute de vos besoins : en route vers l'avenir

Le jeudi 14 mars 2002, Drummondville

Résistance des bactéries aux agents antimicrobiens

Serge LARIVIÈRE, médecin vétérinaire

Université de Montréal
Faculté de médecine vétérinaire
Saint-Hyacinthe

Note : Cette conférence a été présentée lors de l'événement
et a été publiée dans le cahier des conférences.

Pour commander le cahier des conférences, consultez
[le catalogue des publications du CRAAQ](#)

INTRODUCTION

Il y a soixante ans, lorsque sont apparus les premiers antibiotiques, on a cru naïvement que la fin des maladies bactériennes avait sonné. Or, aujourd'hui, après la mise sur le marché de près de 200 agents antimicrobiens, on a l'impression de retourner rapidement en arrière. Des personnes meurent aujourd'hui d'infections que nous avons réussi à contrôler durant un demi-siècle, parce que ces bactéries sont devenues résistantes à tout l'arsenal des antibiotiques. Cette situation serait le résultat d'une « mauvaise » utilisation des antibiotiques tant chez les humains que chez les animaux. Conséquemment, il existe de plus en plus de pression pour restreindre l'usage des antibiotiques chez les animaux.

LES AGENTS ANTIMICROBIENS

Les agents antimicrobiens ou antibiotiques sont des substances qui interfèrent avec la croissance des microbes. Au sens strict, le terme « antibiotique » ne devrait s'utiliser que pour désigner les agents antimicrobiens produits (ou leurs dérivés) par des microorganismes. Même s'il existe certains agents antimicrobiens qui agissent sur les protozoaires, moisissures-levures et même des virus, d'une façon générale on peut dire que les antibiotiques n'agissent que sur les bactéries.

MICROBES-AGENTS INFECTIEUX-MICROORGANISMES

MICROBES	EXEMPLES
BACTÉRIE	<i>PASTEURELLA</i>
LEVURES	<i>CANDIDA</i>
MOISSISSURES	AGENT DES « DATTES »
PROTOZOAIRE	COCCIDIES
VIRUS	IBR, BVD, RSV

PRINCIPALES BACTÉRIES PATHOGÈNES DU VEAU

BACTÉRIES	MALADIES
<i>PASTEURELLA</i> (<i>P. multocida</i> & <i>M. haemolytica</i>)	PNEUMONIE
<i>SALMONELLA</i>	ENTÉRITE/SEPTICÉMIE
<i>ESCHERICHIA COLI</i>	DIARRHÉE/SEPTICÉMIE
<i>MYCOPLASMA</i>	PNEUMONIE
<i>HAEMOPHILUS SOMNUS</i>	PNEUMONIE
<i>ARCANOBACTERIUM PYOGENES</i>	ABCÈS

Basé sur leur structure chimique, les antibiotiques peuvent être regroupés en une vingtaine de familles et les antibiotiques appartenant à une même famille possèdent plusieurs caractéristiques communes par exemple : toxicité, spectre d'activité, pharmacologie, mécanisme d'action, etc. Au sein de la plupart de ces familles, on retrouve des antibiotiques utilisés pour traiter humains et animaux et d'autres spécifiques à chacun de ces deux groupes de population. Chez les animaux, certains antibiotiques, par exemple l'ampicilline, sont utilisés chez les différentes espèces, alors que d'autres, par exemple la tiamuline, ont une utilisation plus restreinte.

PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISÉS CHEZ LE VEAU

NOM GÉNÉRIQUE	NOM COMMERCIAL*
PÉNICILLINES (pénicilline, ampicilline)	Éthacilline, Ampicin
CÉPHALOSPORINES (ceftiofure)	Excenel
TÉTRACYCLINES (oxytétra., chlortétra.)	Auréomycine, Terramycine
PHÉNICOLES (florfénicol)	Nuflor
MACROLIDES (tilmicosine, érythromycine)	Micotil, Érythro-36
SULFAMIDES (triméthoprime-sulfa.)	Borgal/Trivetrin
AMINOSIDES	
Gentamicine	Gentocin
Spectinomycine	Spectam
FLUOROQUINOLONES (Enrofloxacin)	Baytril
IONOPHORES	
Monensin	Rumensin
Lasalocide	Bovatek
POLYMYXINE	Colistine

*Produits commerciaux donnés à titre d'exemple sans jugement de valeur

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

Alors que chez les humains les antibiotiques ne sont généralement utilisés que pour traiter les personnes malades, chez les animaux ils sont aussi utilisés pour prévenir les maladies ainsi que pour stimuler la croissance. Aux États-Unis, on estime produire entre 35 et 50 millions de livres d'antibiotiques par année, dont près de 30 millions seraient destinés aux animaux. La grande majorité de ces antibiotiques serait utilisée chez le porc, la volaille et le bovin; de ces trois espèces, le bovin compterait pour 15 % de l'utilisation et le veau, de façon plus spécifique, pour moins de 0,5 %. On estime que 70 % des antibiotiques utilisés chez les animaux ne servent pas à traiter les animaux malades et que la moitié de cela sert en fait pour stimuler la croissance ou augmenter le taux de conversion alimentaire. Il est à noter qu'au sein de la Communauté européenne, tous les antibiotiques apparentés à ceux utilisés chez les humains sont bannis depuis deux ans à titre de stimulant de la croissance.

ACQUISITION DE LA RÉSISTANCE

Une bactérie acquiert de la résistance à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques à la suite de mutations au niveau de son chromosome ou à la suite de l'acquisition de nouveaux gènes venant d'une autre bactérie. La résistance acquise suite à des mutations est un phénomène qui se développe lentement, alors que celle résultant de l'acquisition de nouveaux gènes se produit plus rapidement et est donc un phénomène plus répandu. Pour un même antibiotique, il existe plus d'une façon pour une bactérie de devenir résistante. Aussi, il est de plus en plus fréquent qu'une bactérie devienne résistante à plusieurs antibiotiques à la fois (résistance multiple). L'utilisation d'antibiotiques n'est pas nécessairement responsable de l'acquisition de la résistance par une bactérie, mais plutôt de l'émergence de populations bactériennes résistantes. En d'autres mots, il existe souvent un nombre très faible de bactéries résistantes au sein des populations (flore) bactériennes. Or, à la suite de l'utilisation d'antibiotiques, ces bactéries résistantes, continuant à se multiplier, remplacent les bactéries sensibles qui sont détruites par les antibiotiques. Donc, plus on utilise des antibiotiques, plus on favorise l'émergence de bactéries résistantes.

IMPORTANCE DE LA RÉSISTANCE CHEZ LES HUMAINS

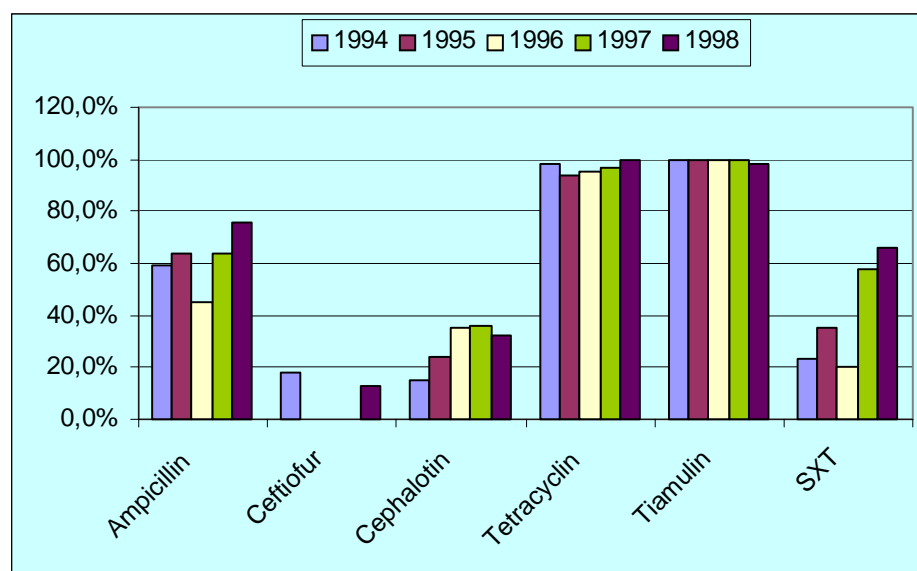
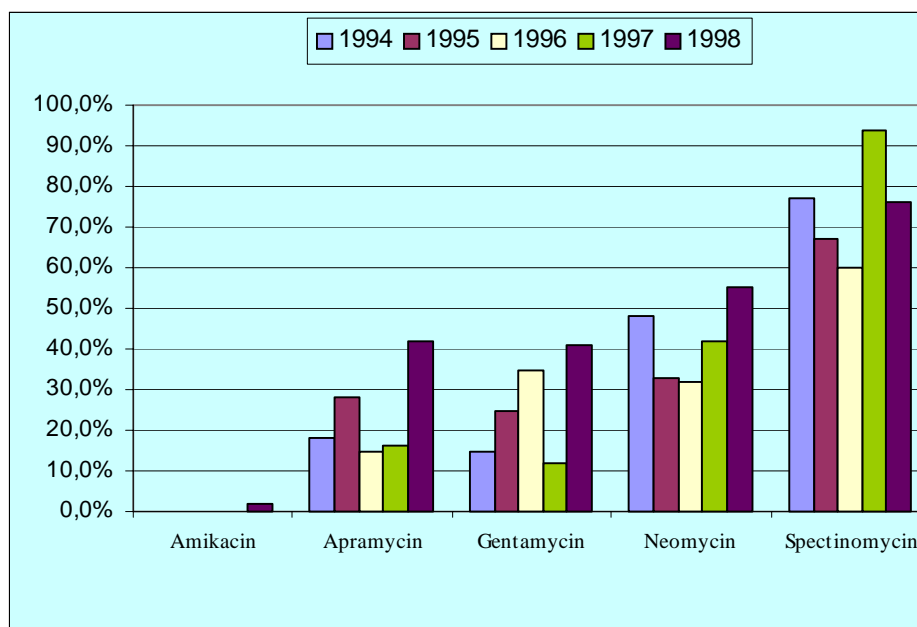
La pénicilline demeure toujours l'antibiotique de choix lorsque l'agent infectieux y est sensible. En effet, chez une personne qui n'est pas allergique à la pénicilline, c'est l'antibiotique qui a probablement le moins d'effets indésirables, tout en étant très efficace.

Les personnes atteintes d'affections respiratoires, d'otites, de la gonorrhée étaient normalement traitées à la pénicilline. Aujourd'hui, il faut penser à d'autres antibiotiques et le nombre de ceux-ci diminue suite au développement de la résistance. La tuberculose est la maladie infectieuse qui tue le plus de personnes au monde et le problème s'aggrave car la bactérie est devenue résistante aux quelques antibiotiques utilisables. Le staphylocoque et l'entérocoque sont des bactéries qui infectent souvent les personnes hospitalisées; or, ces bactéries sont devenues résistantes à peu près tous les antibiotiques existants. D'ailleurs, le développement de la résistance chez les bactéries semble s'accélérer rapidement si on en juge par les données annuelles qui sont recueillies. Il y a lieu de se rappeler que le développement d'un nouvel antibiotique prend une vingtaine d'années et que la dernière nouvelle famille (les fluoroquinolones) est apparue au début des années 1980.

IMPORTANCE DE LA RÉSISTANCE CHEZ LES ANIMAUX

Le problème de la résistance aux antibiotiques en santé animale est tout aussi aigu, mais moins dramatique, car la perte d'un animal à la suite d'un échec thérapeutique ne peut être comparée à la perte d'un humain, surtout un enfant.

Évolution de la résistance aux antibiotiques chez les *E. coli* entéropathogènes d'origine porcine porc (1994-1998)*



*Dr John M. Fairbrother, GREMIP, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

Pourcentage des pasteurelles d'origine bovine résistantes aux antibiotiques (1993-1999)*

ANTIBIOTIQUES	<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Mannheimia haemolytica</i>	
	N. total**	% résistants	N. total*	% résistants
Pénicilline	397	3,5	512	35
Ceftiofure 408	300	0,0	505	0,0
Spectinomycine	408	13	471	8,5
Érythromycine	164	7,3	93	24
Tilmicosine	276	6,2	419	8,8
Tétracycline	414	5,8	469	33
Sulfamides	193	27	251	45
Sulfa-Triméthoprim	415	2,9	502	6,6
Enrofloxacin	39	0,0	70	1,4

* Données provenant des laboratoires de pathologie animale du MAPAQ et de la Faculté de médecine vétérinaire

** Nombre total des souches sensibles et résistantes.

Les résultats ci-dessus nous permettent de constater que le phénomène de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries varie beaucoup selon les espèces bactériennes et les antibiotiques. Par exemple, la résistance est plus importante chez *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* que chez *Pasteurella multocida* (voir pénicilline, érythromycine et les tétracycline). Le problème de la résistance chez les colibacilles entéropathogènes du porc peut être considéré désastreux puisque la résistance se situe à plus de 40 % pour la majorité des antibiotiques.

COMMENT L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES CHEZ LES ANIMAUX PEUT-ELLE AVOIR UN IMPACT SUR LE PROBLÈME DE RESISTANCE CHEZ LES HUMAINS?

L'utilisation d'antibiotiques chez les animaux peut contribuer à la présence de bactéries pathogènes résistantes chez les humains de deux façons : 1. les bactéries résistantes d'origine animale transmises aux humains et, 2. des gènes de résistance qui passent d'une bactérie d'origine animale à une d'origine humaine. La première façon, qui n'est pas contestée du tout, est liée aux bactéries zoonotiques, c'est-à-dire les bactéries capables d'infecter aussi bien les animaux que les humains. Ces bactéries devenues résistantes aux antibiotiques posent un problème de traitement. Les cas les plus patents pour illustrer cela sont *Salmonella* et *Campylobacter*, les deux plus importants agents d'infections d'origine alimentaire chez les humains. Ces agents infectieux se retrouvent dans les aliments provenant des animaux infectés. L'un des types de salmonelles, *Salmonella* DT104, est résistant à au moins cinq antibiotiques, notamment tétracycline, chloramphénicol, ampicilline, sulfamides et

streptomycine. Cette souche a causé des ravages chez les animaux et les humains en Grande Bretagne dans les années 1980; aujourd'hui, cette même souche est retrouvée partout dans le monde. Les bovins ont été particulièrement responsables de la transmission aux humains. Les tentatives de contrôler l'infection chez les bovins à l'aide de « Trivetin » ou de « Baytril » a fait en sorte que la bactérie pouvait aussi être résistante à ces antibiotiques. Dans le cas de *Campylobacter*, on est très préoccupé du développement de la résistance aux fluoroquinolones. En effet, aux États-Unis, on retrouve de plus en plus de carcasses de volaille contenant des souches de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones et ceci serait dû à l'utilisation de « Baytril » chez les volailles. Or, les fluoroquinolones sont utilisés pour traiter les humains infectés par cette bactérie qui peut causer des problèmes secondaires très sérieux.

Quant à la deuxième façon, c'est-à-dire un transfert de gènes de résistance entre les bactéries, même si un peu moins évidente, son importance pourrait être plus grande. L'existence de ce mode de transfert est fortement suggérée par la situation qui s'est développée en Europe et en Nouvelle-Zélande suite à l'introduction de l'avoparcine comme facteur de croissance dans la moulée. On s'est rendu compte que l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les hôpitaux était liée à l'émergence de souches d'entérocoques résistants à l'avoparcine chez les dindons. L'avoparcine et la vancomycine sont deux antibiotiques apparentés, si bien que la résistance à l'un confère automatiquement la résistance à l'autre. Les entérocoques sont des bactéries qu'on retrouve normalement dans l'intestin des humains et des animaux. Les souches d'entérocoques adaptées aux animaux peuvent vivre de façon transitoire dans l'intestin des humains et, pendant cette période, transférer des gènes de résistance aux souches adaptées aux humains. Cette association entre l'utilisation de l'avoparcine chez les animaux et l'augmentation des entérocoques résistants à la vancomycine a fait en sorte que, dans les pays du marché commun, l'avoparcine a été retirée des moulées. On soupçonne qu'un tel phénomène peut se produire avec d'autres antibiotiques; c'est pourquoi, dans le marché commun européen, on a retiré la plupart des antibiotiques pour usage à titre de facteurs de croissance.

QUEL EST L'AVENIR DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES ANIMAUX?

Il serait souhaitable de changer nos façons d'utiliser les antibiotiques chez les animaux dans un avenir assez rapproché. Comme en Europe, il est prévisible que l'usage de la plupart des antibiotiques pour des fins autres que thérapeutiques sera interdit d'ici quelques années en Amérique du Nord. Concernant l'utilisation d'antibiotiques à titre préventif, il y aura sûrement tendance à la diminuer puisqu'on cherchera à démontrer une réduction de l'utilisation des antibiotiques dans les élevages et que des registres sur les antibiotiques devront être tenus dans chaque élevage. Enfin, il est possible que certains antibiotiques ou groupes d'antibiotiques ne soient pas ou plus disponibles pour traiter les animaux malades; on peut penser aux fluoroquinolones et peut-être aux céphalosporines. Comme les infections bactériennes continueront à être problématiques dans les élevages « intensifs », il faudra chercher de nouvelles alternatives pour maintenir la rentabilité des élevages.

EST-CE QUE CESSER D'UTILISER UN ANTIBIOTIQUE VA PERMETTRE DE RECOUVRER LA SENSIBILITÉ CHEZ LES BACTÉRIES PATHOGÈNES?

Au début on croyait que lorsqu'on cesserait l'utilisation d'un antibiotique, on verrait un retour des souches sensibles. À la suite du rapport Schwann à la fin des années 1960, on a cessé, en Europe, d'utiliser la pénicilline et les tétracyclines à titre de facteur de croissance. Des études faites quelques années plus tard ont indiqué que la résistance du colibacille aux tétracyclines avait été peu influencée par cette mesure. Par contre, avec d'autres antibiotiques, on a vu diminuer le nombre de souches résistantes après avoir cessé d'utiliser l'antibiotique. Ceci laisse entendre que le problème est complexe et que faute d'améliorer la situation, il faut peut-être empêcher qu'elle se dégrade encore plus.

ALTERNATIVES

Indépendamment de l'ampleur de l'utilisation des antibiotiques dans un type de production animale, tous vont être touchés par la réglementation ou la pression du consommateur et des marchés internationaux visant à réduire l'utilisation des antibiotiques chez les animaux. Il faudra donc trouver des alternatives pour contrôler les maladies bactériennes. De nouvelles méthodes de régie devront être trouvées. On peut penser à un effort particulier pour ne pas mêler des animaux à statut sanitaire différent. On devra chercher à assainir les troupeaux. La vaccination pourra être avantageusement utilisée pour contrôler certaines infections. Enfin, les moyens de stimuler la résistance non spécifique trouveront de plus en plus leur place.

CONCLUSION

Les échecs de plus en plus courants de l'antibiothérapie chez les humains à cause de la résistance grandissante des bactéries vis-à-vis les antibiotiques auront des répercussions importantes sur la façon d'utiliser les antibiotiques chez les animaux. Nous pouvons déjà entrevoir la disparition à plus ou moins brève échéance des antibiotiques utilisés pour stimuler la croissance. Même si les antibiotiques utilisés chez les veaux ne constituent qu'un faible pourcentage des antibiotiques administrés aux animaux, tous seront touchés par cette problématique. Il faut rapidement penser aux alternatives si nous ne voulons pas être pris de court.