



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

AVIS

**USAGE DE LA COLISTINE EN MÉDECINE
VÉTÉRINAIRE**

suite à la

**CLASSIFICATION DE LA COLISTINE
COMME ANTIBIOTIQUE
D'IMPORTANCE CRITIQUE À PRIORITÉ
MAJEURE CHEZ L'HOMME**

L'asbl AMCRA se profile en tant que centre de connaissance fédéral pour tout ce qui concerne l'utilisation et les résistances aux antibiotiques chez les animaux. La mission de l'AMCRA consiste à collecter et à analyser toutes les données relatives à l'usage des antibiotiques et aux résistances bactériennes en médecine vétérinaire en Belgique. L'AMCRA désire fonctionner de manière neutre et objective par la communication, la sensibilisation et le conseil, afin de préserver la santé humaine, la santé animale et le bien-être des animaux, et d'atteindre une politique durable de l'antibiothérapie en Belgique. L'asbl AMCRA est opérationnelle depuis le 2 janvier 2012 et formule notamment des avis visant à parvenir à une réduction rationnelle de la consommation d'antibiotiques vétérinaires en Belgique.

Ce document a été approuvé par le conseil d'administration en date du 21/06/2018.

RÉSUMÉ

En 2015, pour la première fois, des mécanismes de résistance à la colistine transférables ont été découverts parmi différentes *Enterobacteriaceae* issues d'animaux, de viandes et de l'homme. Ces mécanismes créent un risque élevé de transmission de la résistance à la colistine entre différentes espèces de bactéries des animaux et de l'homme (EMA, 2016). La colistine a été classée parmi les antibiotiques d'importance critique à priorité majeure pour la médecine humaine (OMS, 2017). De ce fait, l'utilisation en médecine vétérinaire des polymyxines, auxquelles appartient la colistine ou polymyxine E, est soumise à une forte pression. En 2016, le Committee Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) a émis des recommandations destinées à tous les États membres de l'Union européenne (UE) pour réduire l'usage de la colistine. Cela signifie pour les pays européens qui en font une consommation modérée, parmi lesquels la Belgique, une réduction de son usage à 1 mg maximum par kg de biomasse. En 2016, la Belgique consommait 2,06 mg de polymyxines par kg de biomasse, soit 54,5 % de moins qu'en 2011. Le groupe de travail estime que la classe des polymyxines ne doit pas se voir attribuer le code de couleur rouge, mais que des mesures supplémentaires visant à en restreindre davantage la consommation en médecine vétérinaire sont nécessaires. Sur la base d'une analyse détaillée de leur utilisation chez les différentes espèces animales pour lesquelles un enregistrement existe (porcs, volaille et veaux), on peut conclure que c'est dans le secteur des porcs que la consommation des polymyxines est la plus élevée, suivi par le secteur des veaux de boucherie et de la volaille. La colistine est utilisée principalement chez les porcelets pour le traitement de la diarrhée néonatale et de la diarrhée de sevrage ainsi que pour la maladie de l'oedème, causées par les souches *E. coli* entérotoxigènes (ETEC) et productrices de Shiga-toxines (STEC). C'est pourquoi il faut principalement se concentrer sur la prévention des infections gastro-intestinales chez les porcelets et sur les alternatives à l'utilisation d'antibiotiques, y compris de la colistine. Les traitements préventifs de groupes d'animaux sont déconseillés. L'utilisation métaglyctique et curative doit être précédée d'un examen étiologique. Les élevages qui font un grand usage de ces antibiotiques et les vétérinaires qui les prescrivent ou les délivrent fréquemment doivent être identifiés afin que des améliorations puissent être apportées. Les propositions d'amélioration peuvent être intégrées dans un Plan d'approche. Les secteurs qui font un moindre usage des antibiotiques doivent cependant toujours les utiliser de manière

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

responsable. Cet objectif peut être concrétisé en suivant les lignes directrices de sélection du vade-mecum d'AMCRA (<https://formularium.amcra.be/>).

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	1
Table des matières.....	3
Contexte.....	4
Objectif.....	5
Usage des polymyxines et prévalence des résistances acquises en médecine vétérinaire en Belgique.....	5
Usage des polymyxines en médecine vétérinaire en Belgique	5
Usage des polymyxines chez les porcs	1
Usage des polymyxines chez les volailles.....	4
Usage des polymyxines chez les veaux	5
Usage des polymyxines chez les espèces animales non-productrices de denrées alimentaires	7
Prévalence de la résistance à la colistine chez les animaux en Belgique.....	7
Réflexions du groupe de travail à propos de l'utilisation actuelle des polymyxines chez les animaux en Belgique et des mesures en vigueur pour promouvoir leur utilisation responsable.....	11
Mesures visant à réduire l'usage des polymyxines en médecine vétérinaire.....	13
Références.....	16
Membres du groupe de travail.....	18

CONTEXTE

Les antibiorésistances (AR) acquises sont décrites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'une des principales menaces pour la santé mondiale et la sécurité alimentaire. Le développement d'AR a comme conséquence l'incapacité de l'antibiotique de freiner ou arrêter la croissance des bactéries initialement sensibles. L'emploi de la colistine en médecine vétérinaire est suivi depuis longtemps de près en raison de l'exclusivité de cet antibiotique, qui est l'une des dernières options thérapeutiques contre les bactéries multirésistantes chez l'homme (Moore et Elborn, 2012). La colistine est fréquemment employée chez les animaux de rente pour traiter les infections à *Escherichia coli* (*E. coli*) chez les porcs et les bovins. L'autorité vétérinaire, l'Office international des épizooties (OIE), l'a dès lors classée comme « veterinary highly important antimicrobial » (antibiotique vétérinaire de grande importance) (OIE, 2015). De récents développements dans les mécanismes de résistance à la colistine identifiés chez des bactéries provenant de l'homme et d'animaux ont renforcé la vigilance concernant l'emploi de ce produit (Callens et al., 2016). Une résistance acquise à la colistine était au départ considérée comme la conséquence exclusive de mutations du chromosome bactérien. La présence du gène transmissible horizontalement *mcr-1* a été observée pour la première fois en 2015 dans le sud de la Chine, parmi différents *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) issus d'animaux, de viandes et de l'homme (Liu et al., 2016). Peu après, la présence de *mcr-1* et d'autres gènes résistants (*mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*), sur différents plasmides transmissibles, a été confirmée chez des bactéries commensales et pathogènes des animaux, de la viande et de l'homme dans d'autres parties du monde (Kempf et al., 2016; Chen et al., 2018). L'Agence européenne du médicament (EMA) avait initialement classé la colistine parmi les antibiotiques à faible risque de transfert de gènes de résistances et de bactéries résistantes, et présentant donc un faible risque pour la santé publique (EMA, 2014). Depuis l'identification de résistances à la colistine transmissibles horizontalement et le transfert possible de bactéries zoonotiques et commensales associées à l'alimentation, cette classification a été adaptée et le risque de transfert de résistances chez les souches bactériennes différentes chez l'homme et l'animal est désormais jugé élevé par l'EMA (2016). En raison de

Avis AMCRA “Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l’OMS comme antibiotique d’importance critique à priorité majeure”

ce risque élevé, on craint que des infections causées par des bactéries multirésistantes pour lesquelles la colistine représente souvent la dernière option de traitement, ne puissent plus être traitées. En 2016, le *Committee Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)* a formulé des recommandations pour tous les États membres de l’UE, en vue de limiter l’usage de la colistine à maximum 5.0 et 1.0 mg par kg de biomasse, respectivement pour les pays avec consommation élevée et modérée dans l’Union européenne (EMA, 2016). Le CVMP a ajouté qu’un usage réduit de la colistine ne pouvait pas être compensé par une augmentation de l’usage des autres produits antibactériens. L’OMS, sur la base de nouvelles constatations et de l’importance de la colistine pour la santé publique, a par ailleurs classé les polymyxines, dont la colistine (polymyxine E), comme « antibiotique d’importance critique à priorité majeure » (OMS, 2017).

OBJECTIF

En raison de la nouvelle classification plus stricte des polymyxines par l’OMS et de la directive du CVMP en vue de restreindre l’usage de la colistine à 1 mg/kg de biomasse pour les pays avec utilisation modérée dans l’UE (dont la Belgique) (EMA, 2016), il convient de vérifier comment l’usage de la colistine peut être optimisé pour les animaux en Belgique. **L’objectif de l’avis est de proposer des mesures qui puissent réduire l’usage des polymyxines en médecine vétérinaire.**

Avant de proposer des mesures, l’inventaire de l’usage de la colistine parmi les différentes espèces animales en Belgique ainsi que de la prévalence des résistances acquises a été réalisé.

USAGE DES POLYMYXINES ET PRÉVALENCE DES RÉSISTANCES ACQUISES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE EN BELGIQUE

USAGE DES POLYMYXINES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE EN BELGIQUE

La colistine ou polymyxine E est autorisée en Belgique pour les traitements métaphylactiques et curatifs des infections gastro-intestinales causées par des bactéries *E. coli* non-invasives et des infections systémiques provoquées par *E. coli* et *Salmonella* chez les bovins, les porcs et les volailles (Tableau 1). La colistine est disponible en administration orale sous forme de 1) prémélange médicamenteux, 2) poudre pour aliments ou

Avis AMCRA “Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l’OMS comme antibiotique d’importance critique à priorité majeure”

eau d’abreuvement, 3) simple dose bolus ou suspension orale. La colistine est également disponible sous forme d’injection pour le traitement d’infections systémiques.

Pour toutes les espèces animales, il est admis que l’administration orale n’a d’effet qu’au niveau de l’intestin et qu’une administration parentérale est nécessaire pour que la colistine ait un effet systémique. En effet à cause de son poids moléculaire élevé et de sa polarité, la colistine n’est pas absorbée au niveau systémique (Li et al., 2005).

La polymyxine B connaît également des applications chez le chat et le chien, pour traiter les otites externes et les lésions du pavillon auditif externe, toujours en combinaison avec un antimycosique et un anti-inflammatoire.

Tableau 1: Indications spécifiques aux espèces animales et pathogènes pour lesquels la colistine et la polymyxine B sont autorisées.

Espèce animale	La polymyxine B ou la colistine	Indication thérapeutique	Pathogènes responsables
Porc	Colistine	Diarrhée néonatale, diarrhée de sevrage, maladie de l’oedème Salmonellose	<i>Escherichia coli</i> (ETEC, EPEC, STEC) <i>Salmonella enterica</i>
Volaille	Colistine	Colibacillose systémique	<i>Escherichia coli</i> (APEC)
Bovin	Colistine	Diarrhée néonatale, septicémie Diarrhée à un âge plus avancé	<i>Escherichia coli</i> (ETEC, SePEC, EPEC, STEC) <i>Salmonella enterica</i>
Chat et chien	Polymyxine B	Otites externes et lésions du pavillon auditif externe	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

Les données les plus récentes concernant la vente des polymyxines vétérinaires en Belgique en 2016 indiquent une consommation de 2.03 mg de colistine par kg de biomasse, soit une baisse de 54.5 % depuis 2011 (BelVet-SAC, 2016) (Figure 1). La réduction relative la plus marquée concerne les prémélanges médicamenteux, mais en chiffres absolus, c’est pour les spécialités pharmaceutiques que la baisse est la plus importante (Tableau 2). Les autres formulations orales (poudre, simple dose bolus ou suspension orale) sont toutefois privilégiées par rapport aux aliments médicamenteux à base de colistine et aux injections (Tableau 3). Elles sont respectivement administrées soit dans l’eau de boisson/dans l’alimentation, soit directement dans la gueule de l’animal. L’utilisation de colistine dans l’eau potable ne peut pour l’instant pas être distinguée de son utilisation dans la nourriture via des formulations orales, sauf lorsqu’elle est intégrée à des prémélanges

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

médicamenteux. Il serait pourtant intéressant de pouvoir faire cette distinction pour chaque espèce afin d'approfondir l'étude de l'utilisation de la colistine.

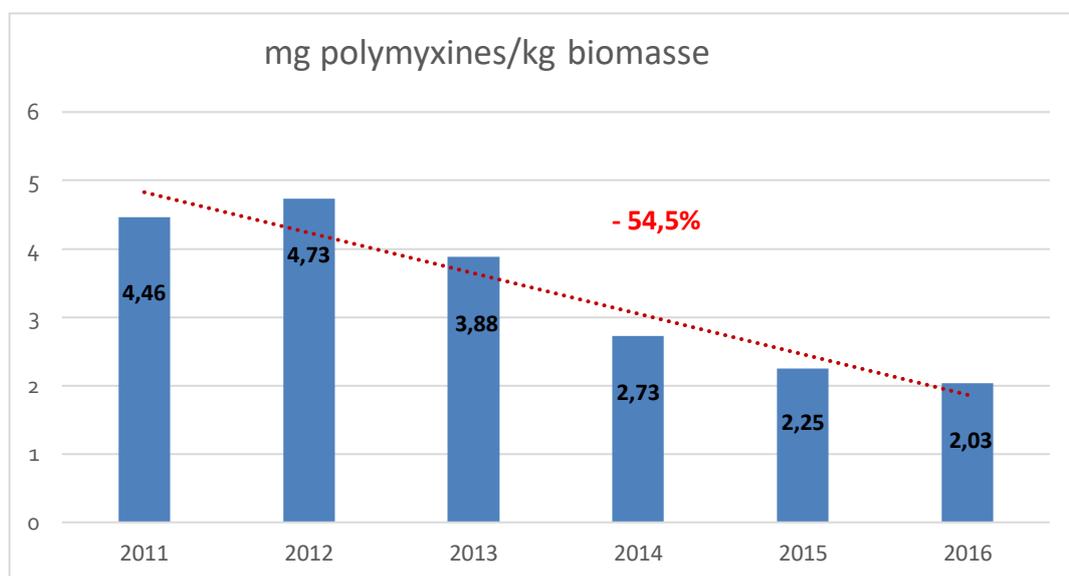


Figure 1 : Quantités de polymyxines utilisées en mg par kg de biomasse chez les animaux en Belgique entre 2011 et 2016 (BelVet-SAC, 2016).

Tableau 2 : Quantités vendues de colistine (exprimées en kg) entre 2012 et 2016 sous la forme de médicaments et de prémélanges médicamenteux

2011	Antimicrobial pharmaceuticals (kg)					Medicated premixes (kg)					
	2012	2013	2014	2015	2016	2011	2012	2013	2014	2015	2016
6723,6	7.064,1	5.896,1	4.693,9	4.060,3	3 719,4	2378,1	2.570,7	1.979,3	964,3	695,3	475,59

Tableau 3 : Répartition de chaque mode d'administration de la colistine chez les animaux en Belgique entre 2014 et 2016.

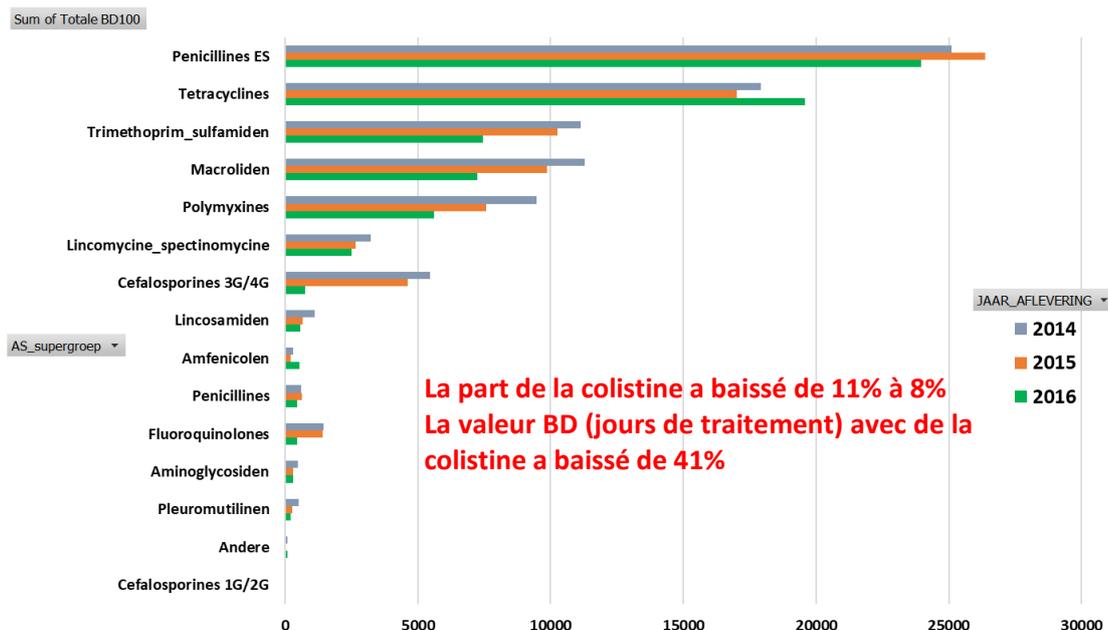
Mode d'administration	2014	2015	2016
Injection	0,0%	0,0%	0,1%
Voie orale	80,7%	85,2%	86,5%
Prémélange médicamenteux	19,2%	14,7%	13,4%

USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES PORCS

Les diarrhées néonatales et de sevrage et la maladie de l'œdème, provoquées par les souches d'*E. coli* entérotoxigènes (ETEC) et productrices de toxines de Shiga (STEC) (Mainil et Fairbrother, 2014), sont les principales raisons de l'usage préventif et métaphylactique de colistine chez les jeunes porcs et les porcelets sevrés (Callens et al., 2012). Les prémélanges médicamenteux à base d'oxyde de zinc constituent depuis septembre 2013 une alternative importante aux antibiotiques, essentiellement à la colistine, en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets. Une réduction claire de l'usage de la colistine a pu être observée après l'autorisation de l'usage de l'oxyde de zinc à doses pharmacologiques en septembre 2013 (BelVet-SAC, 2016). La Belgique affichait en 2014 une consommation de 2.73 mg de colistine par kg de biomasse, soit une baisse de 42.3 % par rapport à 2012 (4.73 mg de colistine par kg de biomasse). La Commission européenne (CE), dans sa décision d'exécution du 26 juin 2017, impose aux états membres de retirer les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc au plus tard pour le 26/06/2022. L'avis du groupe de travail ZnO de l'AMCRA propose aux autorités politiques d'en permettre l'usage jusqu'au terme de l'AMM du Gutral, le 18/09/2019 et de continuer à utiliser les stocks d'oxyde de zinc jusqu'à la fin 2020 au plus tard¹. Depuis que l'oxyde de zinc est autorisé pour prévenir la diarrhée de sevrage, une baisse de son usage a cependant également été observée (en 2014 : 81 964 kg, en 2015 : 87 199 kg, en 2016 : 74 388 kg) (BelVet-SAC, 2016). La baisse d'usage de l'oxyde de zinc n'a pas été compensée par une consommation accrue de colistine ; l'usage de celle-ci dans les prémélanges médicamenteux a baissé en 2016, poursuivant ainsi la tendance observée de 2014 (en 2014 : 964,3 kg, en 2015 : 695,3 kg, en 2016 : 475,59 kg) (BelVet-SAC, 2016). Le monitoring de l'usage des antibiotiques au niveau des éleveurs individuels par le Registre AB confirme cette baisse dans le secteur porcin entre 2014 et 2016. Le nombre de jours de traitement à la colistine baisse sur cette période de 41 % (Figure 2).

¹ Voir avis AMCRA « [Retrait du marché de l'usage de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets](#) ».

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"



Depuis mars 2017, l'usage de la colistine et de l'oxyde de zinc peut être suivi grâce à leur enregistrement obligatoire dans Sanitel-MED. Les enregistrements de mars à septembre 2017 indiquent que l'usage de ces deux produits a diminué sur cette période. Cela découle d'une part d'une baisse du nombre d'exploitations qui ont enregistré un usage de la colistine ou de l'oxyde de zinc et d'autre part d'une baisse des quantités totales d'oxyde de zinc utilisées ou du nombre de jours de traitement à la colistine (Figures 3-6).

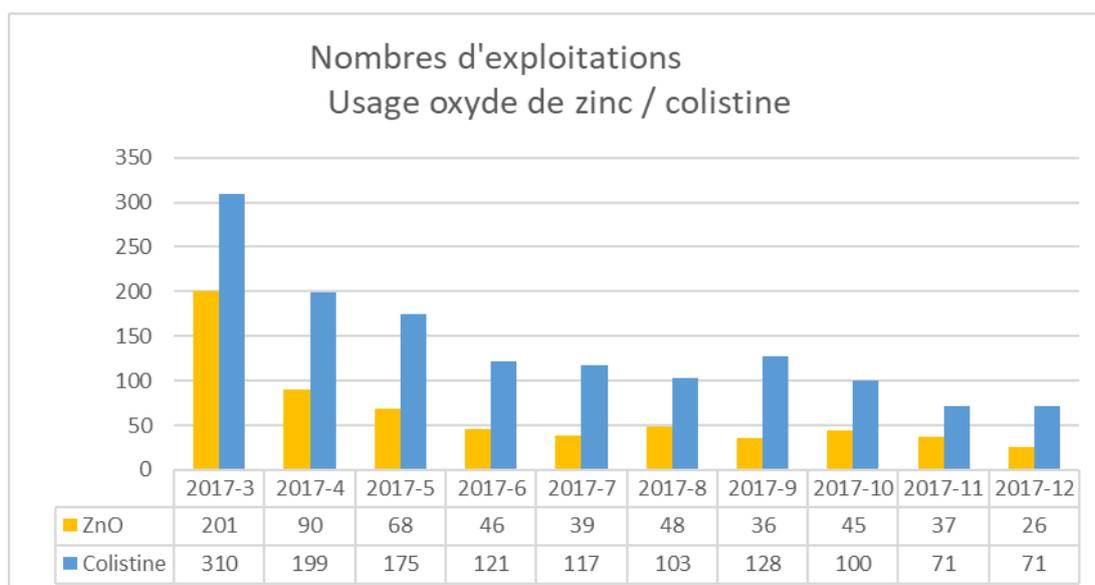


Figure 3. Nombre d'exploitations ayant utilisé de l'oxyde de zinc et/ou de la colistine entre mars et décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

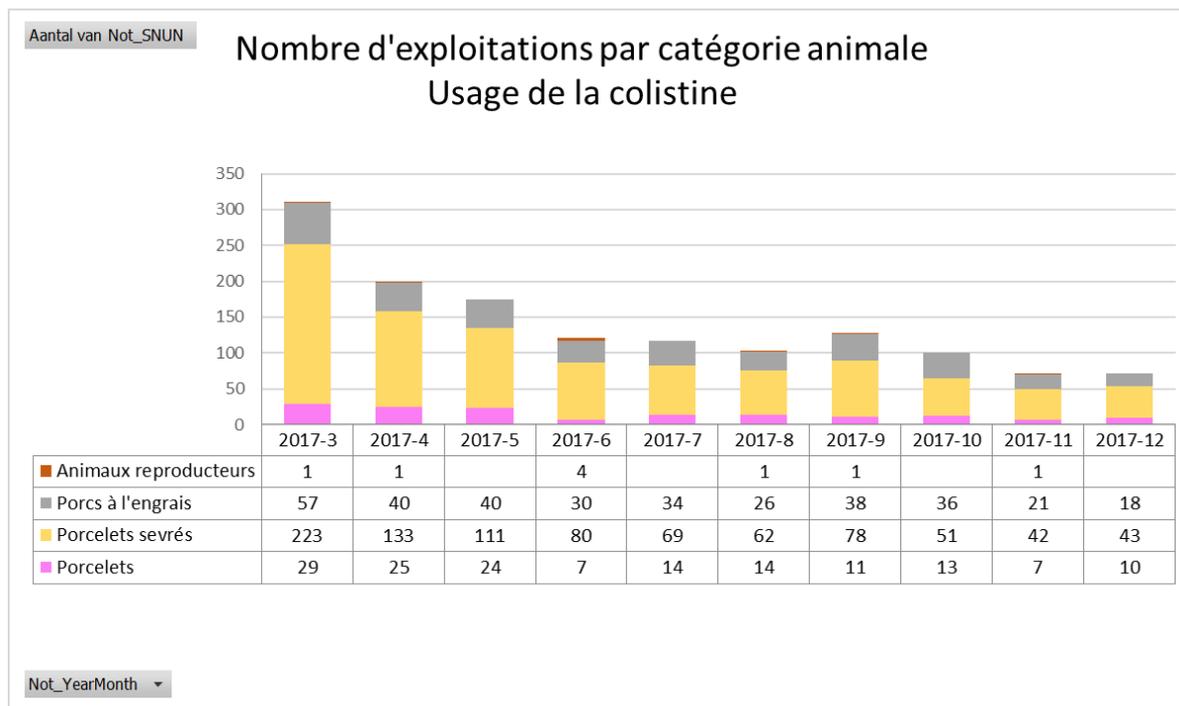


Figure 4. Nombre d'exploitations ayant utilisé de la colistine pour les porcs en Belgique entre mars et décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

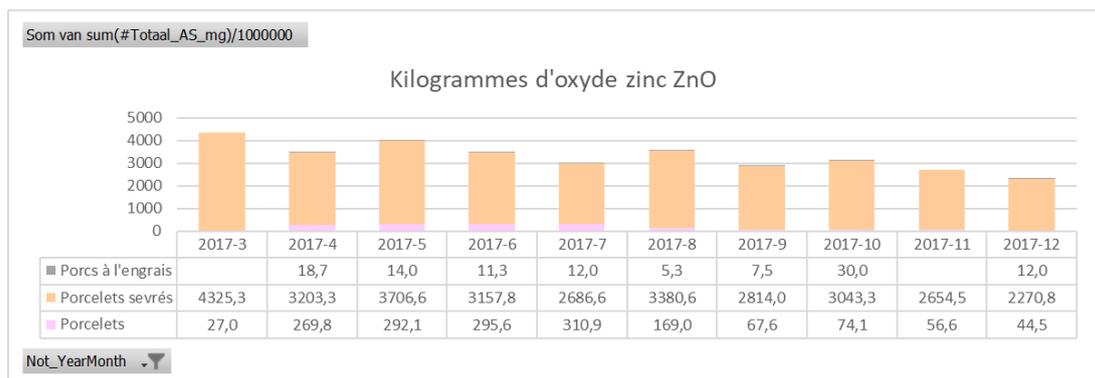


Figure 5. Kilogrammes d'oxyde de zinc utilisés en Belgique pour les porcs, de mars à décembre 2017, par catégorie animale, enregistrés dans Sanitel-MED.

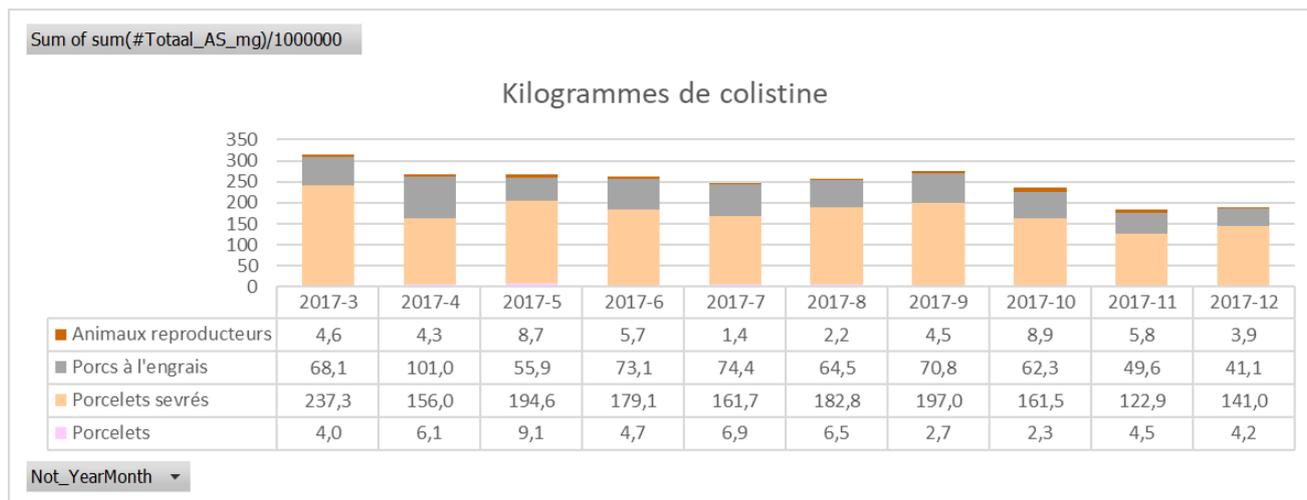


Figure 6. Kilogrammes de colistine utilisée en Belgique pour les porcs, de mars à décembre 2017, par catégorie animale, enregistrée dans Sanitel-MED.

Sur la base des kilos de colistine utilisés et du nombre d'exploitations qui consomment la colistine, on peut conclure que son usage concerne essentiellement les porcelets sevrés. Cela confirme une étude précédente sur l'usage quantitatif et qualitatif des antibiotiques chez les porcs. L'enregistrement de l'usage des antibiotiques chez les porcs (par le Registre AB depuis 2014 et Sanitel-MED depuis mars 2017) révèle une tendance à la baisse de l'usage de la colistine chez les porcs, parallèlement à une réduction de l'usage de l'oxyde de zinc, autorisé depuis septembre 2013. Cela révèle que les vétérinaires et les éleveurs de porcs belges appliquent déjà des alternatives à l'usage des antibiotiques et de l'oxyde de zinc pour prévenir la diarrhée des porcelets sevrés.

USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES VOLAILLES

En Belgique, les polymyxines sont autorisées chez les volailles pour traiter la colibacillose, une affection localisée ou systémique provoquée par les souches « pathogènes aviaires » d'*Escherichia coli* (APEC) (Mainil et Fairbrother, 2014). L'usage de la colistine chez les poules pondeuses et les poulets de chair est enregistré dans Sanitel-MED depuis mars 2017. Depuis le lancement de cet enregistrement, l'usage des polymyxines n'a été observé que dans un nombre restreint d'exploitations (Figures 7 et 8). L'usage de polymyxines sur les poulets de chair n'a pas non plus pu être constaté durant une étude transversale menée dans 32 exploitations, où l'usage des antibiotiques a été cartographié de manière rétrospective (Persoons et al., 2012). La colistine pourrait toutefois être employée sporadiquement chez les poules pondeuses pour traiter la colibacillose

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l’OMS comme antibiotique d’importance critique à priorité majeure"

(communication personnelle). La colistine ne peut toutefois être administrée qu’oralement chez la volaille et ce type d’administration ne permet pas de traitement systémique (voir ci-dessus).

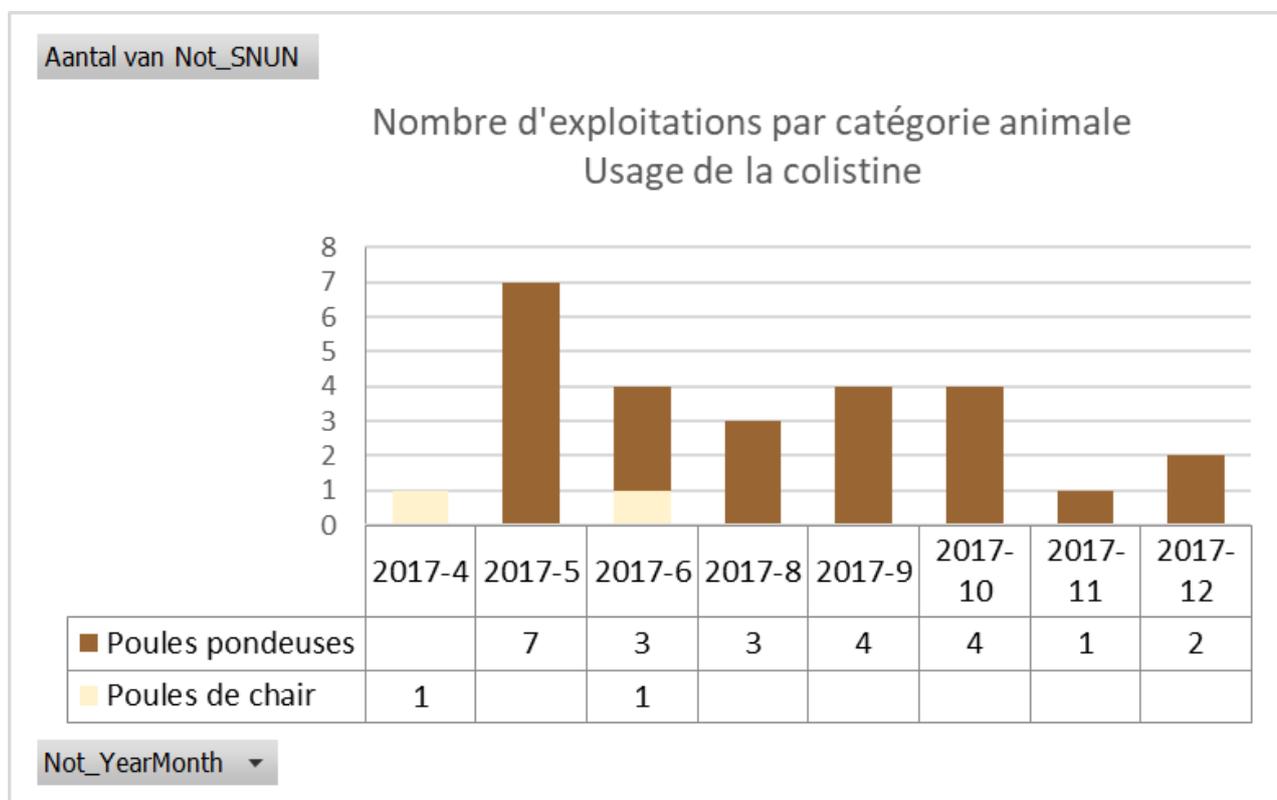


Figure 7. Nombre d’exploitations utilisant de la colistine sur les volailles en Belgique entre mars et décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

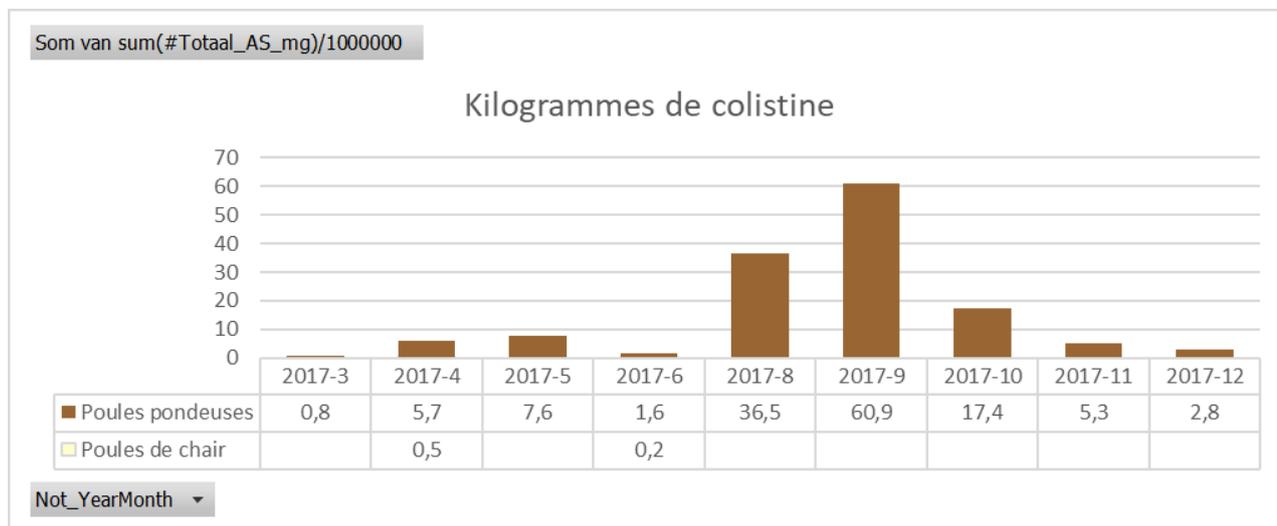


Figure 8. Kilogrammes de colistine utilisés en Belgique pour les volailles, de mars à décembre 2017, par catégorie animale, enregistré dans Sanitel-MED.

USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES VEAUX

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

Chez les veaux, la colistine est employée pour le traitement des diarrhées néonatales provoquées par les souches entérotoxigènes d'*E. coli* (ETEC), des septicémies néonatales provoquées par les souches invasives d'*E. coli* (SePEC) et de certaines diarrhées du jeune âge (jusque 3 mois) provoquées par des souches entéropathogènes et productrices de toxines de Shiga d'*E. coli* (EPEC et STEC) (Pardon et al., 2012; Mainil et Fairbrother, 2014; Catry et al., 2016). L'usage sur les veaux de boucherie se pratique essentiellement au niveau des groupes (Pardon et al., 2012). Dans Sanitel-MED, son utilisation est enregistrée spécifiquement pour les veaux présents dans les cheptels de veaux de boucherie. Les figures 9 et 10 montrent respectivement le nombre de troupeaux de veaux de boucherie où la colistine a été fournie et les kilogrammes de colistine entre mars et décembre 2017, enregistrés dans Sanitel-MED.

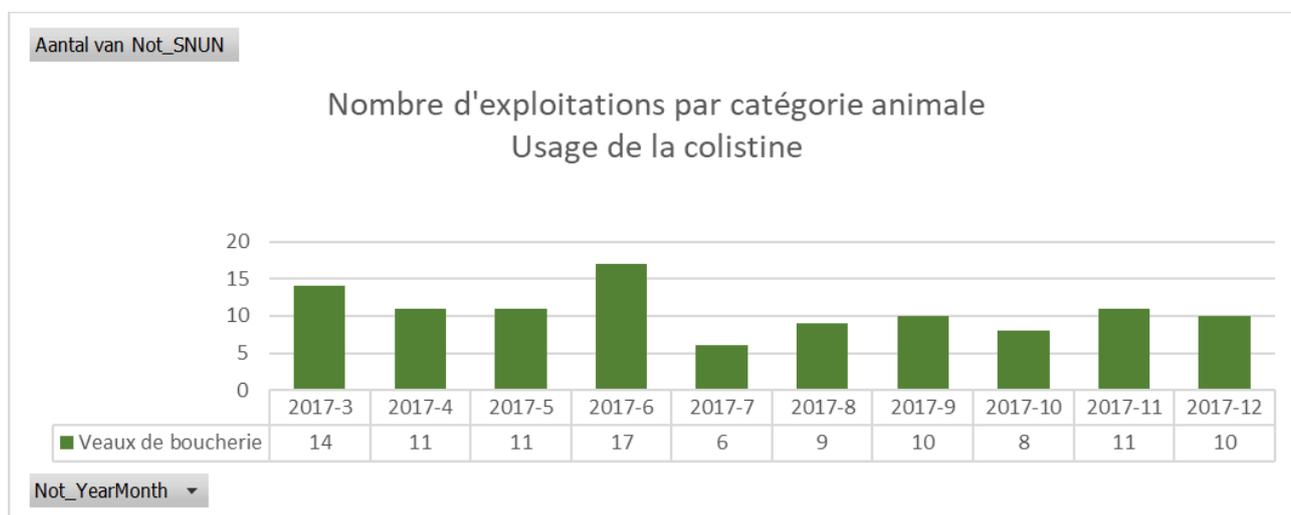


Figure 9. Nombre d'exploitations utilisant de la colistine sur les veaux de boucherie en Belgique entre mars et décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

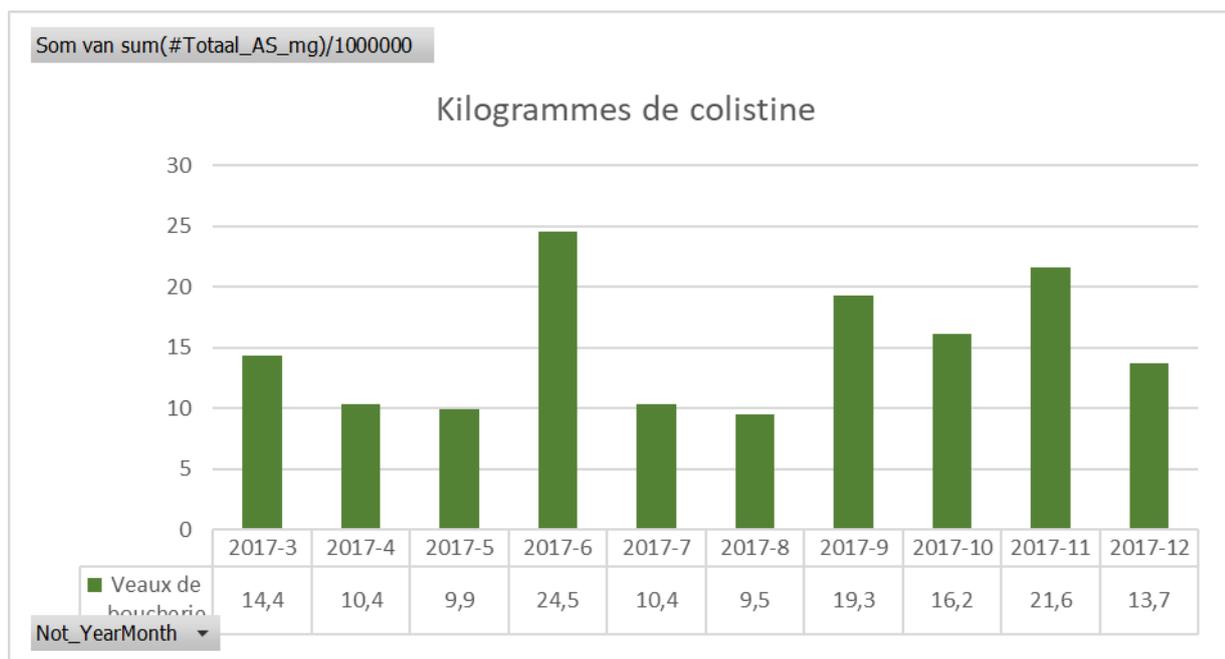


Figure 10. Kilogrammes de colistine utilisés en Belgique pour les veaux de boucherie, de mars à décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES ESPÈCES ANIMALES NON-PRODUCTRICES DE DENRÉES ALIMENTAIRES

Actuellement, aucune donnée n'est disponible concernant les quantités de polymyxines utilisées en Belgique chez le chien, le chat, et éventuellement les autres espèces animales (non-)productrices de denrées alimentaires via le système de la cascade. Suite à l'obligation d'enregistrement de l'usage des antibiotiques y inclus les polymyxines dans les élevages de porcs, de poules pondeuses, de poulets de chair et de veaux de boucherie et grâce aux chiffres nationaux de vente de tous les antibiotiques y inclus les polymyxines, on peut présumer que l'usage des polymyxines dans d'autres espèces animales est limité.

PRÉVALENCE DE LA RÉSISTANCE À LA COLISTINE CHEZ LES ANIMAUX EN BELGIQUE

La prévalence de la résistance à la colistine chez les animaux producteurs de denrées alimentaires est mesurée dans le cadre de la surveillance annuelle nationale réalisée par le biais de la bactérie indicatrice *E. coli*. A cette fin, les porcs, les veaux de boucherie, les poulets de chair et les bovins à l'engraissement (âge de < 7 mois) sont échantillonnés. La prévalence de la résistance à la colistine déterminée par test de microdilution avec un point de rupture épidémiologique de 2 µg/ml, a toujours été faible depuis la première année de surveillance en 2011 (les valeurs les plus élevées ont été de 2.4% chez les porcs, 14.7% chez les veaux de boucherie, 4.69%

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

chez les poulets de chair et 2.86% chez les bovins à l'engraissement) (CODA-CERVA, 2017) (Figure 10). Les souches résistantes montrent une concentration inhibitrice minimale (MIC) entre 4 et 8 µg/ml.

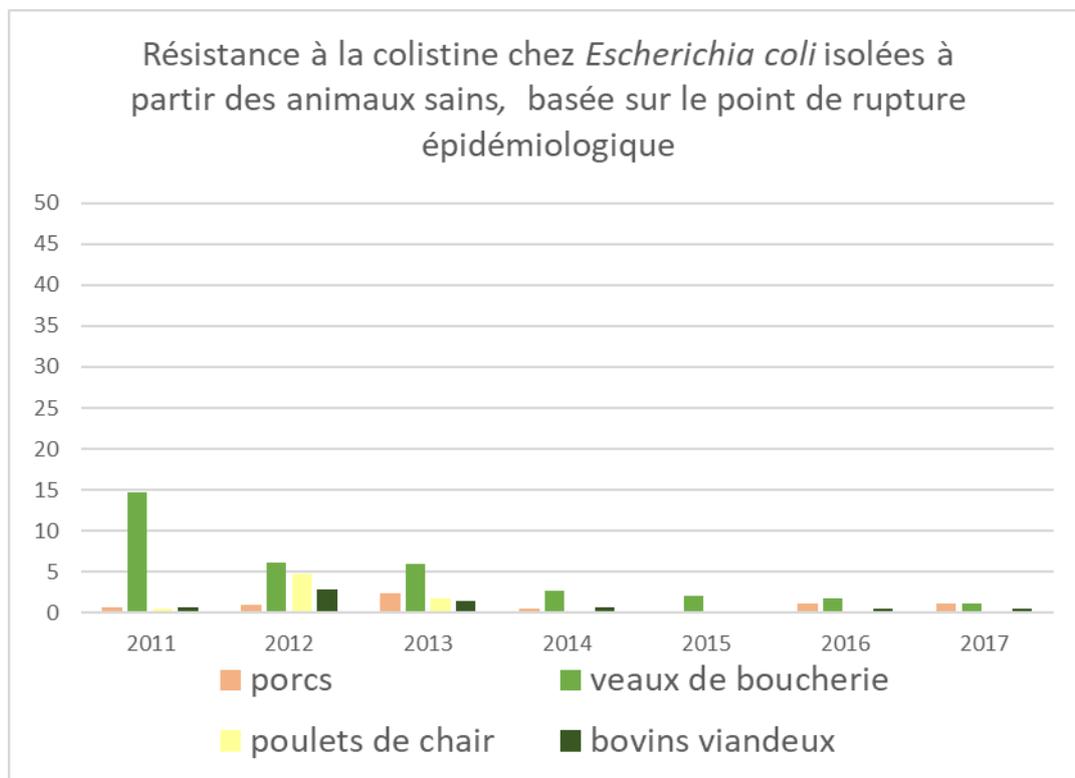


Figure 10. Prévalence (%) des souches d'*Escherichia coli* résistantes à la colistine isolées à partir d'animaux cliniquement sains (porcs, veaux de boucherie, poulets de chair et bovins à l'engraissement) entre 2011 et 2017.

Les souches d' *E. coli* isolées à partir d'animaux malades présentent plus de résistance acquise par rapport aux souches isolées chez des animaux sains (DGZ, 2018) (Figure 11). La prévalence de la résistance à la colistine chez les souches d' *E. coli* pathogènes peut être surveillée à partir des résultats publiés par les deux laboratoires régionaux DGZ et ARSIA, respectivement pour le nord et le sud du pays.

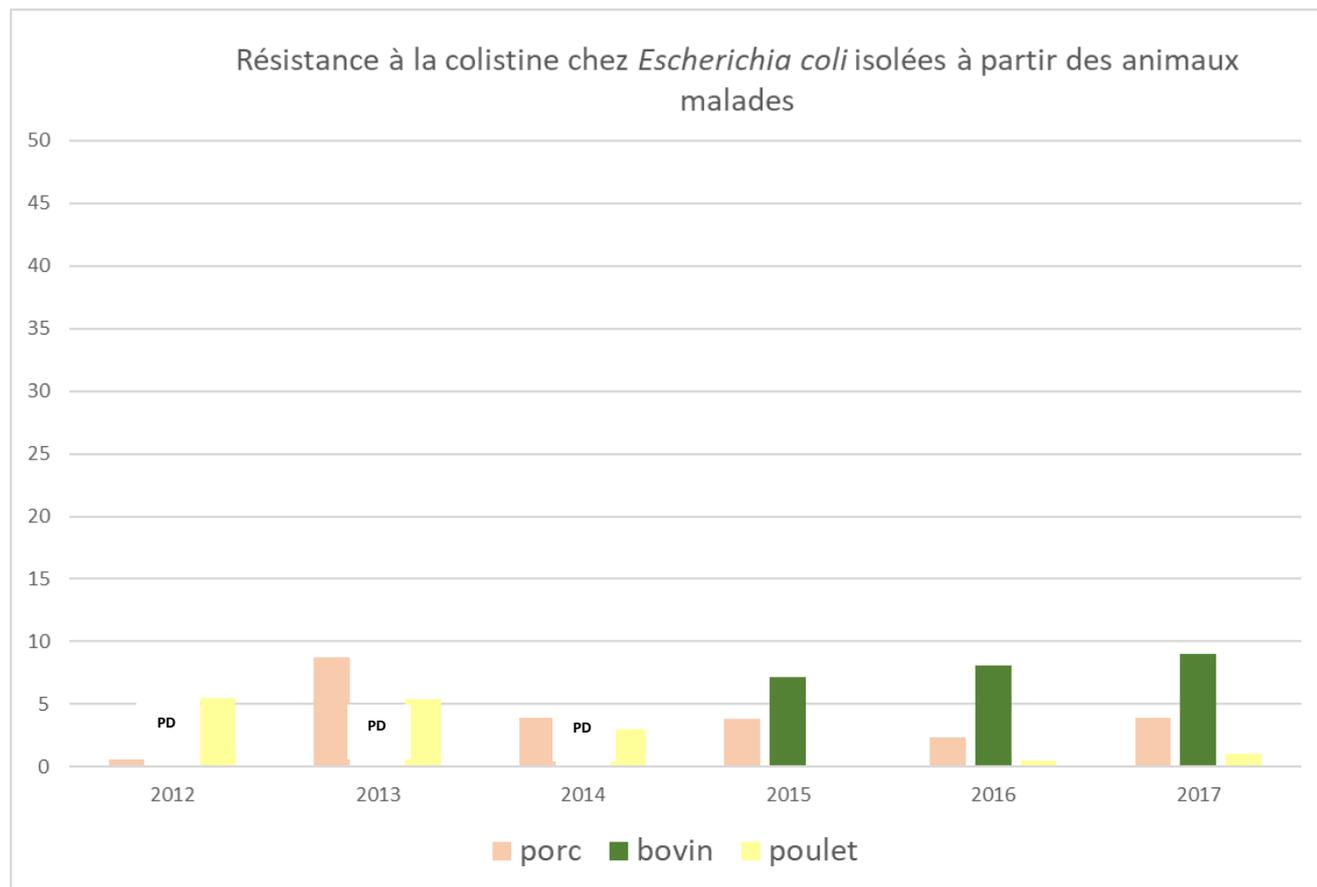


Figure 11. Prévalence (%) des souches d'*Escherichia coli* résistantes à la colistine isolées à partir d'animaux malades (porcs, bovins, poulets) entre 2012 et 2017. Pour les bovins, les données ne sont disponibles qu'à partir de 2015 (PD : Pas disponible). Résultats de 'Diergezondheidszorg Vlaanderen', DGZ.

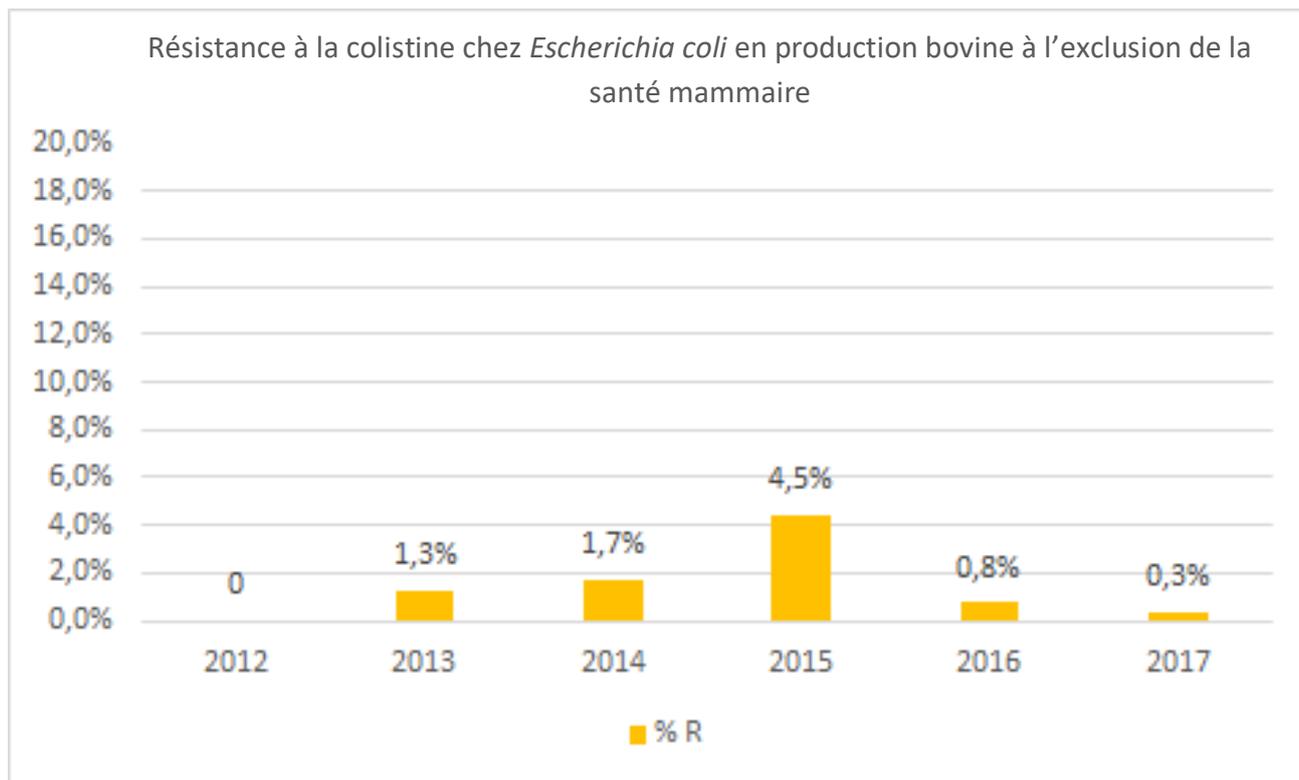


Figure 12. Prévalence (%) des souches d'*Escherichia coli* résistantes à la colistine en production bovine (bovins d'élevage) à l'exclusion de la santé mammaire entre 2012 et 2017. Résultats de l'ARSIA.

Bien que le test de microdilution soit pour le moment considéré par l'EFSA et l'EUCAST comme le meilleur pour la mesure de la sensibilité des bactéries à la colistine (Matuschek et al., 2017), cette méthode est moins adaptée à une exécution par les laboratoires de 1^{ère} ligne, qui sont compétents pour des tests de routine mesurant la sensibilité aux antibiotiques de germes provenant d'animaux présentant des signes cliniques de maladie. DGZ et ARSIA utilisent habituellement le test de diffusion sur disque (antibiogramme), qui est rapide, facile et peu coûteux, pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et en effectuer le rapportage aux vétérinaires sur le terrain. La colistine, en raison de son haut poids moléculaire, diffuse cependant difficilement à travers l'agar à partir du réservoir (le comprimé d'antibiotiques). Il en résulte une très grande différence de concentration sur une courte distance de diffusion (Boyen et al., 2012). L'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) suppose qu'en raison de l'utilisation de ce test moins approprié, l'occurrence réelle de la résistance à la colistine mesurée par les laboratoires vétérinaires français est sous-estimée (2016). DGZ et ARSIA interprètent les résultats obtenus grâce à l'antibiogramme, exprimés en diamètre (mm) de la zone d'inhibition de la croissance, en fonction des

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

recommandations de la Société française de Microbiologie (2017). Les souches sont considérées comme résistantes à la colistine lorsque le diamètre de la zone est inférieur à 15 mm et comme sensible si elle est supérieure ou égale à 18 mm (SFM, 2017). Pour *E. coli*, les zones de diamètre < 15 mm ou ≥ 18 mm correspondent à une valeur de MIC respectivement > 2 $\mu\text{g/ml}$ (valeur seuil épidémiologique; résistant) ou < 2 $\mu\text{g/ml}$ (sensible) dans les tests de microdilution. Les diamètres intermédiaires (15, 16 et 17 mm) ne fournissent pas d'informations et supposent la détermination de la valeur de MIC sur la base d'un test de microdilution (ANSES, 2018). Toutefois, comme mentionné ci-dessus, ce test qui nécessite beaucoup de travail n'est pas réalisé usuellement par DGZ ou ARSIA². Les points de rupture clinique pour l'interprétation de l'activité de la colistine après administration orale ne sont pas disponibles pour le traitement des infections causées chez les animaux par *E. coli*. Un point de rupture clinique pour la résistance est représenté par la concentration inhibitrice minimale mesurée *in vitro*, pour laquelle on ne s'attend plus à la réussite du traitement après l'administration d'une dose normale. De par la faible absorption de la colistine au niveau intestinal suite à son administration orale, des concentrations élevées à effet bactéricide sont obtenues dans les intestins à condition que les recommandations thérapeutiques d'utilisation soient respectées (de 75 000 à 100 000 UI/kg/jour). Ces concentrations sont suffisamment élevées pour éliminer les souches d' *E. coli* avec une valeur de MIC plus élevée (4 à 8 $\mu\text{g/ml}$) (Richez and Burch, 2016).

RÉFLEXIONS DU GROUPE DE TRAVAIL À PROPOS DE L'UTILISATION ACTUELLE DES POLYMYXINES CHEZ LES ANIMAUX EN BELGIQUE ET DES MESURES EN VIGUEUR POUR PROMOUVOIR LEUR UTILISATION RESPONSABLE

AMCRA a octroyé en 2012 un *code de couleur orange* à la colistine. Sur la base des directives AMCRA, tout usage vétérinaire doit être précédé par 1) l'emploi de moyens diagnostiques en vue d'identifier le pathogène responsable et, idéalement, par 2) un test de détermination de la sensibilité, démontrant qu'aucun produit avec un code de couleur jaune n'a d'effet contre la souche isolée. Si le code de couleur devait changer, c'est-à-dire passer de l'orange au rouge, le test de sensibilité serait alors toujours obligatoire pour justifier l'usage

² Pendant la rédaction de cet avis ARSIA est en train de développer un test de détermination de la sensibilité pour la colistine pour la détection des souches d'*E. coli* avec une MIC > 2 $\mu\text{g/ml}$.

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

de la colistine. Au cas où le test démontrerait que les médicaments dont le code est jaune ou orange ne sont plus efficaces *in vitro*, mais que la polymyxine l'est, cette dernière pourrait être utilisée pour traiter l'infection. Comme expliqué ci-dessus, le test de routine de diffusion sur disque (antibiogramme), exécuté par les laboratoires de diagnostic vétérinaire, comme DGZ et ARSIA, ne permet pas d'obtenir un résultat fiable quant à la sensibilité aux polymyxines de la souche bactérienne testée. Le test de microdilution, actuellement jugé idéal par l'EFSA et l'EUCAST (Matuschek et al., 2017) pour la détermination de la sensibilité aux polymyxines, est considéré comme exigeant trop de travail pour une exécution journalière. Ce test est de surcroît parfois remis en question dans la littérature et d'autres méthodes plus rapides sont recherchées (Bakthavatchalam and Veerarahavan, 2017; Giske and Kahlmeter, 2018). Pour l'instant, il n'y a également pas de points de rupture clinique pour le traitement oral avec la colistine des infections dues à *E. coli* chez les différentes espèces animales. Par ailleurs, le groupe de travail tient également à souligner l'intérêt des polymyxines en médecine vétérinaire. En raison de leur grande efficacité clinique, elles sont fréquemment utilisées, principalement auprès des porcelets sevrés, pour le traitement des infections gastro-intestinales provoquées par la bactérie *E. coli* non-invasive. De plus, on n'a détecté que peu de résistance acquise et les infections causées par des souches avec une valeur de MIC légèrement élevée sont susceptibles d'être convenablement traitées d'un point de vue clinique dans la plupart des cas, à condition que la dose recommandée soit observée. Une dose plus élevée administrée oralement aura également moins de conséquences point de vue toxicité que la même dose injectée par voie parentérale. En Belgique, il existe d'autres antibiotiques autorisés pour le traitement des infections gastro-intestinales chez les animaux. Toutefois, leur utilisation est parfois compromise. En effet, on trouve chez *E. coli* un degré élevé de résistance acquise aux ampi/amoxicilline, streptomycine, sulfamides, tétracycline et triméthoprime. L'utilisation d'autres classes d'antibiotiques doit donc à nouveau être limitée en raison de leur importance critique pour la santé publique (céphalosporines de 3^e et 4^e générations et des fluoroquinolones) (AR du 21 juillet 2016). C'est pourquoi il faut se concentrer principalement sur la prévention des infections gastro-intestinales et la recherche d'alternatives à l'utilisation d'antibiotiques, y compris de la colistine. Pour que l'effet et l'utilisation en médecine vétérinaire des polymyxines et en particulier de la colistine puissent être préservés, il est indispensable d'introduire des

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

mesures pour en réduire l'usage. Un tableau détaillé de l'usage des polymyxines en Belgique chez les animaux montre qu'elles sont surtout administrées dans le secteur porcin, suivi du secteur des veaux de boucherie et de la volaille. Les mesures prises en vue d'en diminuer l'usage doivent principalement viser les secteurs qui en font la plus grande consommation (nombre de troupeaux et quantités par kg de biomasse). Le groupe de travail souhaite signaler que l'usage de la colistine doit toujours se faire de manière responsable, même dans les secteurs où il est moins fréquent. Cela peut se concrétiser en suivant les lignes directrices du vade-mecum d'AMCRA (<https://formularium.amcra.be/>).

En raison de ces considérations, le groupe de travail estime que les polymyxines ne doivent pas se voir attribuer le code de couleur rouge mais que des mesures complémentaires sont nécessaires pour en restreindre l'usage et arriver ainsi à ne pas dépasser l'administration d'1 mg/kg.

MESURES VISANT À RÉDUIRE L'USAGE DES POLYMYXINES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Le groupe de travail propose les mesures suivantes pour réduire l'usage des polymyxines, y compris la colistine, en médecine vétérinaire.

- L'usage de la colistine est restreint aux traitements curatifs et à la métaphylaxie. Tous les traitements préventifs doivent être supprimés. Ils sont en opposition avec une politique durable et une utilisation rationnelle des antibiotiques. Eviter donc le traitement, via l'eau de boisson ou les aliments médicamenteux, d'un troupeau entier, pour restreindre l'usage des antibiotiques aux animaux malades (traitement curatif). En cas d'usage métaphylactique, outre les animaux cliniquement malades, les animaux en étroit contact avec ces derniers le seront également pour limiter la propagation de la maladie. La métaphylaxie doit donc toujours être précédée de l'identification de l'agent pathogène par le vétérinaire d'exploitation.
- L'usage de la colistine est conditionné aux traitements des infections causées par des bactéries Gram-négatif sensibles à cet antibiotique et à la localisation spécifique de l'infection : usage oral contre la diarrhée colibacillaire et usage systémique (injectable) contre la septicémie colibacillaire. Ces 2

applications thérapeutiques sont liées à la taille de la molécule et à sa faible absorption intestinale/systémique. C'est pourquoi, pour une indication spécifique, il faut scrupuleusement suivre les indications du RCP.

- Un diagnostic étiologique est un prérequis indispensable. La détermination de la sensibilité reste une option. Les laboratoires sont confrontés à certaines limitations liées à la détermination de la sensibilité des bactéries à la colistine. L'antibiogramme ne convient pas pour tester la sensibilité à la colistine. Il est donc recommandé de pratiquer d'autres tests plus fiables. La microdilution est actuellement jugée par l'AESA et l'EUCAST comme la méthode de référence (Matuschek et al., 2017). Si, à l'avenir, d'autres méthodes plus fiables et plus rapides sont mises au point, les laboratoires seront encouragés à les utiliser. Pour l'instant, aucun point de rupture clinique vétérinaire pour la colistine n'est cependant disponible. Une dose plus élevée administrée oralement entraîne cependant moins d'incidences au niveau de la toxicité que la colistine injectée (médecine humaine).
- La colistine est actuellement classée comme produit de 1^{er} choix dans le vade-mecum d'AMCRA dans le traitement par voie orale de la « colibacillose sous toutes ses formes cliniques » chez la volaille. Une révision du vade-mecum pour cette indication thérapeutique est recommandée avec le déplacement de la colistine parmi les produits de 2^e choix en raison de la remarque suivante : « *La colistine est classée par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure (OMS, 2017). Il est donc recommandé de ne pas utiliser la colistine comme antibiotique de 1^{er} choix dans le traitement par voie orale ou systémique des infections bactériennes des animaux.* »
- Les données d'usage d'antibiotiques sont collectées depuis février 2017 pour les secteurs bovin, porcin et volaille au niveau de l'élevage. La continuité de cette surveillance doit découvrir des variations périodiques (rapport BelVet-SAC) ainsi qu'entre les élevages/vétérinaires (les systèmes de collecte des données d'utilisation des antibiotiques au niveau des exploitations). L'utilisation de la colistine chez les animaux de rente doit être l'objet d'une évaluation et d'un benchmarking spécifiques permettant d'identifier les exploitations avec une utilisation élevée et les vétérinaires avec un

comportement de prescription/fourniture élevée et d'apporter des améliorations. Les propositions d'amélioration peuvent être intégrées dans un Plan d'approche³.

- L'usage de la colistine concerne essentiellement les élevages porcins, pour traiter la diarrhée de sevrage des porcelets. Les éleveurs et les vétérinaires doivent être informés à propos des mesures de prévention de la diarrhée de sevrage. Il faut encourager la recherche concernant la bonne gestion du sevrage et les alternatives à l'usage d'antibiotiques ainsi que l'application de mesures préventives. De telles mesures sont exposées en détail dans l'avis de l'AMCRA « Retrait du marché de l'usage de l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets – Alternatives à l'oxyde de zinc et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets », et elles peuvent être diffusées sous forme de brochures, lors de journées d'étude, ...
 - Pas de sevrage avant 26-28 jours
 - Vaccination
 - Régime alimentaire adapté, favorisant la prise de nourriture les premiers jours consécutifs au sevrage et veillant à la composition de la pâture
 - Utilisation de pré- et probiotiques
 - Utilisation d'enzymes
 - Contrôle de la qualité de l'eau d'abreuvement et utilisation d'acides
 - Climat adéquat dans l'étable (26°-28°C, pas de courant d'air ni de refroidissement), taille limitée du troupeau (<60-80) et maintien des groupes durant le sevrage
 - Mesures générales relatives à la biosécurité et à l'hygiène
- La prévalence de la résistance à la colistine doit être surveillée à partir des bactéries indicatrices et pathogènes. Cette surveillance doit permettre de mettre en évidence d'éventuelles variations dans la prévalence de la résistance à la colistine.

³ Le Plan d'approche est un plan d'action établi en réponse à la constatation de défaillances pouvant conduire à une consommation (trop) élevée d'antibiotiques.

RÉFÉRENCES

ANSES, 2018. French agency for food, environmental and occupational health and safety. RESAPATH. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin. 2016 Annual Report.

Bakthavatchalam, Y. D., Veeraraghavan, B. 2017. Challenges, issues and warnings from CLSI and EUCAST Working group on polymyxin susceptibility testing. Letter to editor. Journal of Clinical and Diagnostic Research 11(8), DL03-DL04.

Boyen, F., Pasmans, F., Butaye, P., Haesebrouck, F. 2012. Antimicrobiële resistentie: een vlag die vele ladingen dekt. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift Vol. 81, p266-273.

Callens, B., Haesebrouck, F., Dewulf, J., Boyen, F., Butaye, P., Catry, B., Wattiau, P., De Graef, E., 2016, Risk of colistin resistance on the rise, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Vol. 85, p 36-40.

Chen, L., Zhang, J., Wang, J., Butaye, P., Kelly, P., Li, M., Yang, F., Gong, J., Yassin, A.K., Guo, W., Li, J., Song, C., Wang, C. 2018. Newly identified colistin resistance genes, *mcr-4* and *mcr-5*, from upper and lower alimentary tract of pigs and poultry in China. Plos One. Open Acces. Published March 14, 2018.

European Medicines Agency, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. EMA/CVMP/CHMP/231573/2016

Giske, C. G., Kahlmeter, G. 2018. Colistin antimicrobial susceptibility testing – can the slow and challenging be replaced by the rapid and convenient? Clinical Microbiology and Infection 24, p 93-94.

Kempf, I., Jouy, E., Chauvin, C. 2016. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. International Journal of Antimicrobial Agents 48 (6), p. 598-606.

Li, J., Nation, R.L., Milne, R.W., Turnidge, J.D.j, Coulthard, K., 2005. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents 25, p 11-25.

Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H., Shen, J. 2016. Emergence of plasmid-mediated

Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular study. *Lancet Infectious Disease* 16(2): 161-168.

Mainil J.G., Fairbrother J.M. Pathogenic *Escherichia coli* in domestic mammals and birds. *In* : Pathogenic *Escherichia coli*: Molecular and cellular microbiology (Morabito S. ed). Horizon Scientific Press and Caister Academic Press, Norwich, England, UK (ISBN 978-1-908230-37-9), 2014, 68 pages.

Matuschek, E., Ahman, J., Webster, C., Kahlmeter, G. 2017. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*.

OMS, 2017. Organisation Mondiale de la Santé. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th Revision 2016. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use.

Richez, P. and Burch, D.G.S. 2016. Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? *Vet Record* 23;178(4):101-2

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Bénédicte Callens	<i>AMCRA</i>
Fabiana Dal Pozzo	<i>AMCRA</i>
Jeroen Dewulf	<i>UGent</i>
Frédéric Rollin	<i>ULiège</i>
Mia Vanrobaeys	<i>DGZ</i>
Denis Lecomte	<i>UPV</i>
Filip Boyen	<i>UGent</i>
Gerty Vanantwerpen	<i>DGZ</i>
Joachim Vrancx	<i>BFA</i>
Marc Saulmont	<i>ARSIA</i>
Alexandre Pellegrims	<i>Prodivet pharmaceuticals</i>
Johan Van Erum	<i>Galluvet</i>
Maarten Van Horen	<i>For Farmers</i>
Pierre Wattiau	<i>CODA-CERVA</i>
Martin Fockedeey	<i>Vedanko</i>
Mieke Boone	<i>VDV</i>
Jacques Mainil	<i>ULiège</i>
Martine Laitat	<i>ULiège</i>