



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**

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

29 RÉSUMÉ

30 En 2015, pour la première fois, des mécanismes de résistance à la colistine transférables ont été découverts
31 parmi différentes *Enterobacteriaceae* issues d'animaux, de viandes et de l'homme. Ces mécanismes créent un
32 risque élevé de transmission de la résistance à la colistine entre différentes espèces de bactéries des animaux
33 et de l'homme (EMA, 2016). La colistine a été classée parmi les antibiotiques d'importance critique à priorité
34 majeure pour la médecine humaine (OMS, 2017). De ce fait, l'utilisation en médecine vétérinaire des
35 polymyxines, auxquelles appartient la colistine ou polymyxine E, est soumise à une forte pression. En 2016, le
36 Committee Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) a émis des recommandations destinées à tous les
37 États membres de l'Union européenne (UE) pour réduire l'usage de la colistine. Cela signifie pour les pays
38 européens qui en font une consommation modérée, parmi lesquels la Belgique, une réduction de son usage à
39 1 mg maximum par kg de biomasse. En 2016, la Belgique consommait 2,06 mg de polymyxines par kg de
40 biomasse, soit 54,5 % de moins qu'en 2011. Le groupe de travail estime que la classe des polymyxines ne doit
41 pas se voir attribuer le code de couleur rouge, mais que des mesures supplémentaires visant à en restreindre
42 davantage la consommation en médecine vétérinaire sont nécessaires. Sur la base d'une analyse détaillée de
43 leur utilisation chez les différentes espèces animales pour lesquelles un enregistrement existe (porcs, volaille
44 et veaux), on peut conclure que c'est dans le secteur des porcs que la consommation des polymyxines est la
45 plus élevée, suivi par le secteur des veaux de boucherie et de la volaille. La colistine est utilisée principalement
46 chez les porcelets pour le traitement de la diarrhée néonatale et de la diarrhée de sevrage ainsi que pour la
47 maladie de l'oedème, causées par les souches *E. coli* entérotoxigènes (ETEC) et productrices de Shiga-toxines
48 (STEC). C'est pourquoi il faut principalement se concentrer sur la prévention des infections gastro-intestinales
49 chez les porcelets et sur les alternatives à l'utilisation d'antibiotiques, y compris de la colistine. Les traitements
50 préventifs de groupes d'animaux sont déconseillés. L'utilisation métabolique et curative doit être
51 précédée d'un examen étiologique. Les élevages qui font un grand usage de ces antibiotiques et les
52 vétérinaires qui les prescrivent ou les délivrent fréquemment doivent être identifiés afin que des améliorations
53 puissent être apportées. Les propositions d'amélioration peuvent être intégrées dans un Plan d'approche. Les
54 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"

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

57	TABLE DES MATIÈRES	
58	Résumé	2
59	Table des matières	4
60	Contexte	5
61	Objectif	6
62	Usage des polymyxines et prévalence des résistances acquises en médecine vétérinaire en Belgique	6
63	Usage des polymyxines en médecine vétérinaire en Belgique	6
64	Usage des polymyxines chez les porcs	1
65	Usage des polymyxines chez les volailles	4
66	Usage des polymyxines chez les veaux	5
67	Usage des polymyxines chez les espèces animales non-productrices de denrées alimentaires	7
68	Prévalence de la résistance à la colistine chez les animaux en Belgique	7
69	Réflexions du groupe de travail à propos de l'utilisation actuelle des polymyxines chez les animaux en Belgique	
70	et des mesures en vigueur pour promouvoir leur utilisation responsable	11
71	Mesures visant à réduire l'usage des polymyxines en médecine vétérinaire	13
72	Références	16
73	Membres du groupe de travail	18
74		

75 CONTEXTE

76 Les antibiorésistances (AR) acquises sont décrites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme
77 l'une des principales menaces pour la santé mondiale et la sécurité alimentaire. Le développement d'AR a
78 comme conséquence l'incapacité de l'antibiotique de freiner ou arrêter la croissance des bactéries
79 initialement sensibles. L'emploi de la colistine en médecine vétérinaire est suivi depuis longtemps de près
80 en raison de l'exclusivité de cet antibiotique, qui est l'une des dernières options thérapeutiques contre les
81 bactéries multirésistantes chez l'homme (Moore et Elborn, 2012). La colistine est fréquemment employée
82 chez les animaux de rente pour traiter les infections à *Escherichia coli* (*E. coli*) chez les porcs et les bovins.
83 L'autorité vétérinaire, l'Office international des épizooties (OIE), l'a dès lors classée comme « veterinary
84 highly important antimicrobial » (antibiotique vétérinaire de grande importance) (OIE, 2015). De récents
85 développements dans les mécanismes de résistance à la colistine identifiés chez des bactéries provenant
86 de l'homme et d'animaux ont renforcé la vigilance concernant l'emploi de ce produit (Callens et al., 2016).
87 Une résistance acquise à la colistine était au départ considérée comme la conséquence exclusive de
88 mutations du chromosome bactérien. La présence du gène transmissible horizontalement *mcr-1* a été
89 observée pour la première fois en 2015 dans le sud de la Chine, parmi différents *Enterobacteriaceae*
90 (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) issus d'animaux, de viandes et de l'homme (Liu et al., 2016). Peu
91 après, la présence de *mcr-1* et d'autres gènes résistants (*mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*), sur différents
92 plasmides transmissibles, a été confirmée chez des bactéries commensales et pathogènes des animaux, de
93 la viande et de l'homme dans d'autres parties du monde (Kempf et al., 2016; Chen et al., 2018). L'Agence
94 européenne du médicament (EMA) avait initialement classé la colistine parmi les antibiotiques à faible
95 risque de transfert de gènes de résistances et de bactéries résistantes, et présentant donc un faible risque
96 pour la santé publique (EMA, 2014). Depuis l'identification de résistances à la colistine transmissibles
97 horizontalement et le transfert possible de bactéries zoonotiques et commensales associées à
98 l'alimentation, cette classification a été adaptée et le risque de transfert de résistances chez les souches
99 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"

100 ce risque élevé, on craint que des infections causées par des bactéries multirésistantes pour lesquelles la
101 colistine représente souvent la dernière option de traitement, ne puissent plus être traitées. En 2016, le
102 *Committee Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)* a formulé des recommandations pour tous les
103 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
104 biomasse, respectivement pour les pays avec consommation élevée et modérée dans l'Union européenne
105 (EMA, 2016). Le CVMP a ajouté qu'un usage réduit de la colistine ne pouvait pas être compensé par une
106 augmentation de l'usage des autres produits antibactériens. L'OMS, sur la base de nouvelles constatations
107 et de l'importance de la colistine pour la santé publique, a par ailleurs classé les polymyxines, dont la
108 colistine (polymyxine E), comme « antibiotique d'importance critique à priorité majeure » (OMS, 2017).

109 OBJECTIF

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

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

117 USAGE DES POLYMYXINES ET PRÉVALENCE DES RÉSISTANCES ACQUISES EN 118 MÉDECINE VÉTÉRINAIRE EN BELGIQUE

120 USAGE DES POLYMYXINES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE EN BELGIQUE

121 La colistine ou polymyxine E est autorisée en Belgique pour les traitements métaphylactiques et curatifs des
122 infections gastro-intestinales causées par des bactéries *E. coli* non-invasives et des infections systémiques
123 provoquées par *E. coli* et *Salmonella* chez les bovins, les porcs et les volailles (Tableau 1). La colistine est
124 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"

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

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

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

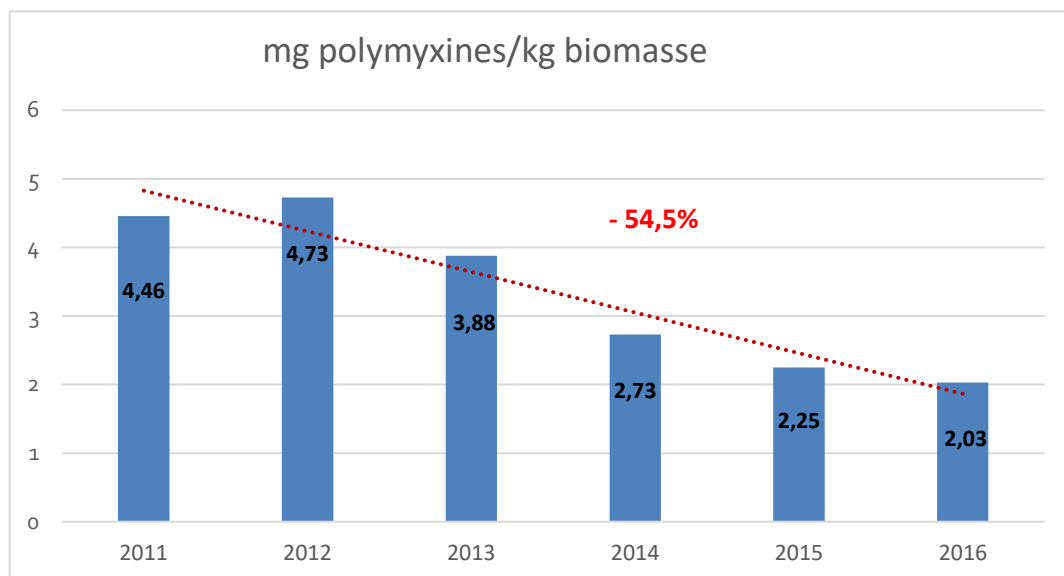
134 **Tableau 1: Indications spécifiques aux espèces animales et pathogènes pour lesquels la colistine et la polymyxine B sont autorisées.**

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>

135 Les données les plus récentes concernant la vente des polymyxines vétérinaires en Belgique en 2016 indiquent
136 une consommation de 2.03 mg de colistine par kg de biomasse, soit une baisse de 54.5 % depuis 2011 (BelVet-
137 SAC, 2016) (Figure 1). La réduction relative la plus marquée concerne les prémélanges médicamenteux, mais
138 en chiffres absolus, c'est pour les spécialités pharmaceutiques que la baisse est la plus importante (Tableau
139 2). Les autres formulations orales (poudre, simple dose bolus ou suspension orale) sont toutefois privilégiées
140 par rapport aux aliments médicamenteux à base de colistine et aux injections (Tableau 3). Elles sont
141 respectivement administrées soit dans l'eau de boisson/dans l'alimentation, soit directement dans la gueule
142 de l'animal. L'utilisation de colistine dans l'eau potable ne peut pour l'instant pas être distinguée de son
143 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"

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



146
 147 **Figure 1 : Quantités de polymyxines utilisées en mg par kg de biomasse chez les animaux en Belgique entre 2011 et 2016 (BelVet-SAC, 2016).**

148
 149 **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

150
 151 **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%

152

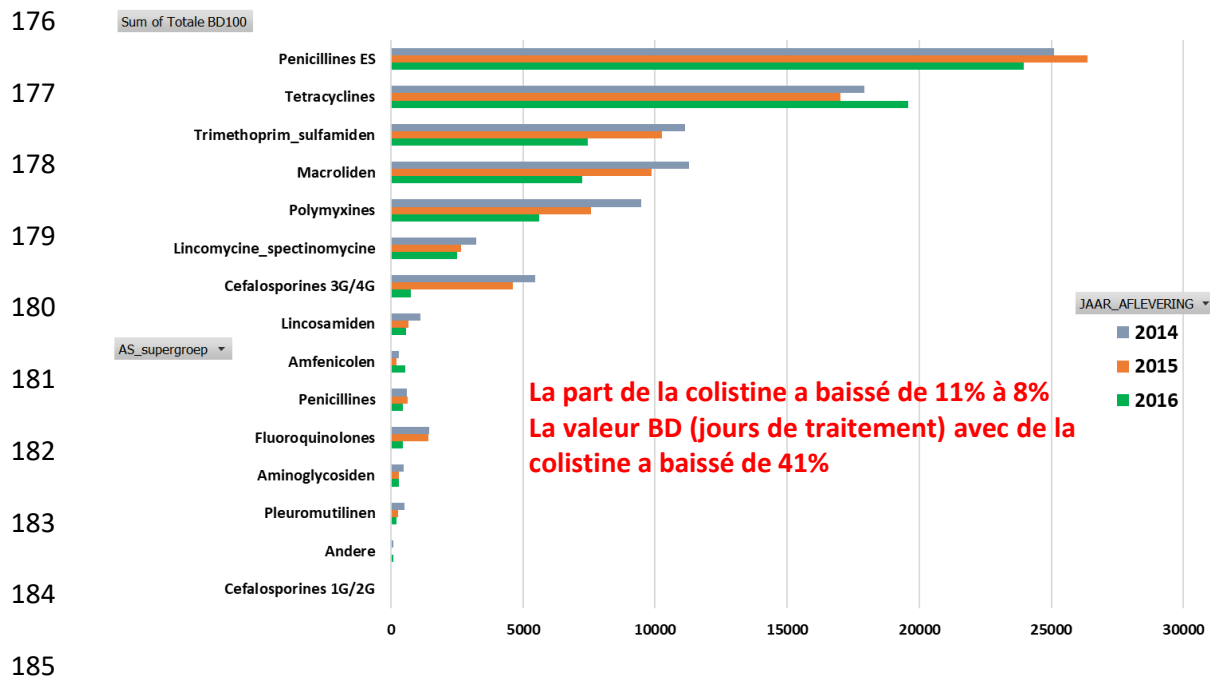
153 USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES PORCS

154 Les diarrhées néonatales et de sevrage et la maladie de l'œdème, provoquées par les souches d'*E. coli*
155 entérotoxigènes (ETEC) et productrices de toxines de Shiga (STEC) (Mainil et Fairbrother, 2014), sont les
156 principales raisons de l'usage préventif et métaphylactique de colistine chez les jeunes porcs et les porcelets
157 sevrés (Callens et al., 2012). Les prémélanges médicamenteux à base d'oxyde de zinc constituent depuis
158 septembre 2013 une alternative importante aux antibiotiques, essentiellement à la colistine, en prévention
159 de la diarrhée de sevrage des porcelets. Une réduction claire de l'usage de la colistine a pu être observée après
160 l'autorisation de l'usage de l'oxyde de zinc à doses pharmacologiques en septembre 2013 (BelVet-SAC, 2016).
161 La Belgique affichait en 2014 une consommation de 2.73 mg de colistine par kg de biomasse, soit une baisse
162 de 42.3 % par rapport à 2012 (4.73 mg de colistine par kg de biomasse). La Commission européenne (CE), dans
163 sa décision d'exécution du 26 juin 2017, impose aux états membres de retirer les Autorisations de Mise sur le
164 Marché (AMM) des médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc au plus tard pour le 26/06/2022. L'avis
165 du groupe de travail ZnO de l'AMCRA propose aux autorités politiques d'en permettre l'usage jusqu'au terme
166 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
167 plus tard¹. Depuis que l'oxyde de zinc est autorisé pour prévenir la diarrhée de sevrage, une baisse de son
168 usage a cependant également été observée (en 2014 : 81 964 kg, en 2015 : 87 199 kg, en 2016 : 74 388 kg)
169 (BelVet-SAC, 2016). La baisse d'usage de l'oxyde de zinc n'a pas été compensée par une consommation accrue
170 de colistine ; l'usage de celle-ci dans les prémélanges médicamenteux a baissé en 2016, poursuivant ainsi la
171 tendance observée de 2014 (en 2014 : 964,3 kg, en 2015 : 695,3 kg, en 2016 : 475,59 kg) (BelVet-SAC, 2016).
172 Le monitoring de l'usage des antibiotiques au niveau des éleveurs individuels par le Registre AB confirme cette
173 baisse dans le secteur porcin entre 2014 et 2016. Le nombre de jours de traitement à la colistine baisse sur
174 cette période de 41 % (Figure 2).

175

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).

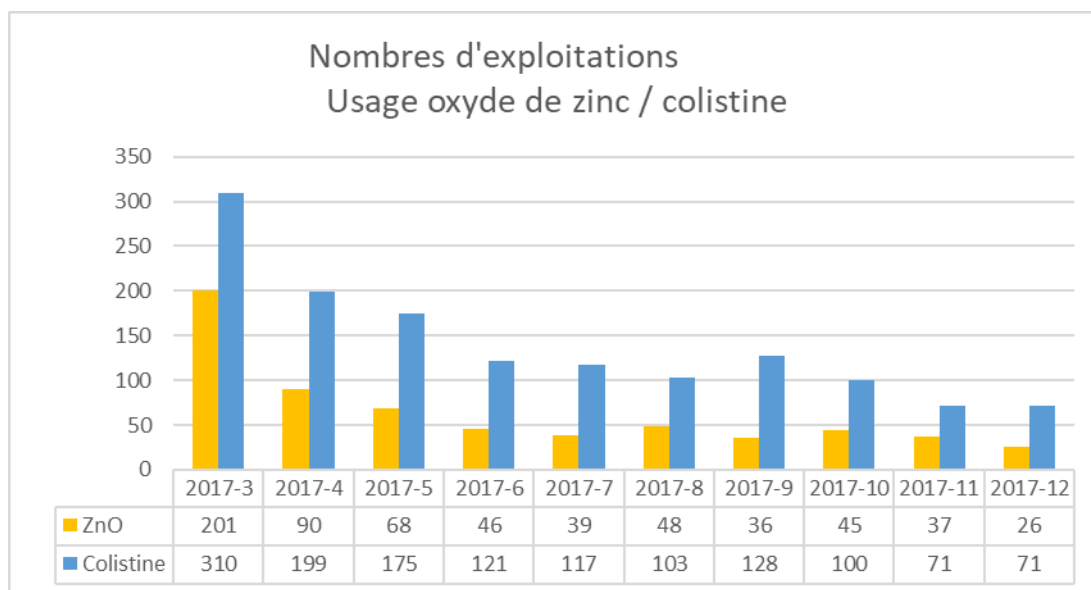
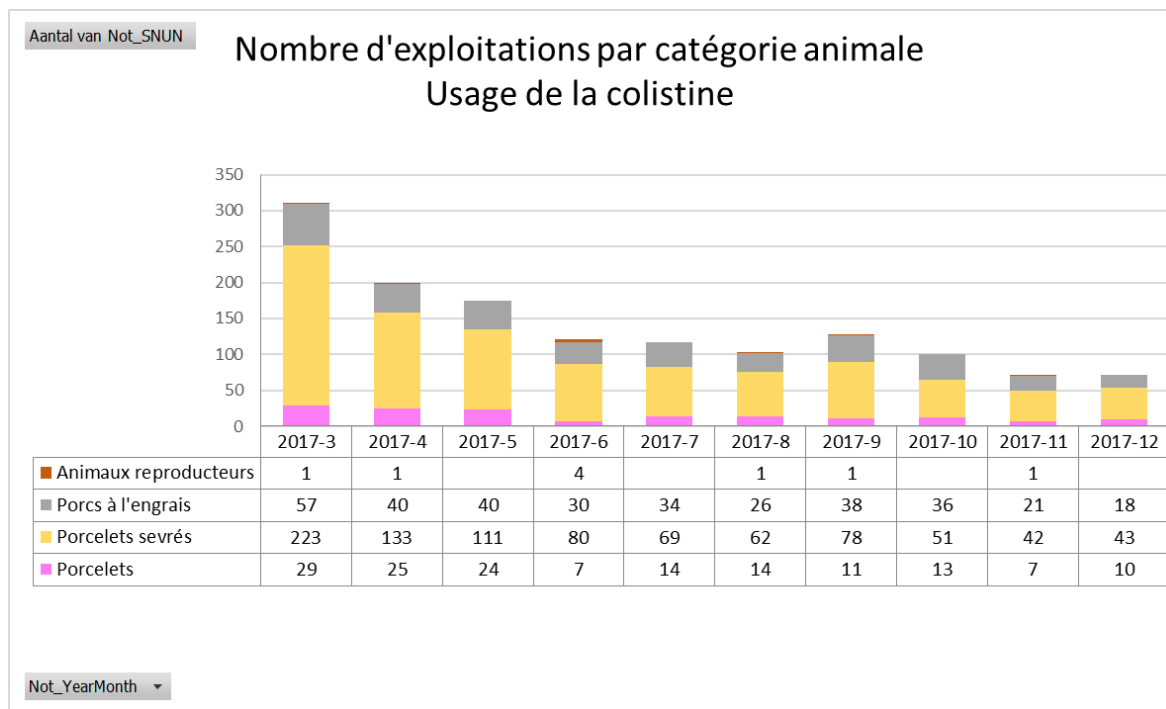


Figure 3. Nombre d'exploitations ayant utilisé de l'oxyde de zinc et/ou de la colistine entre mars et décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

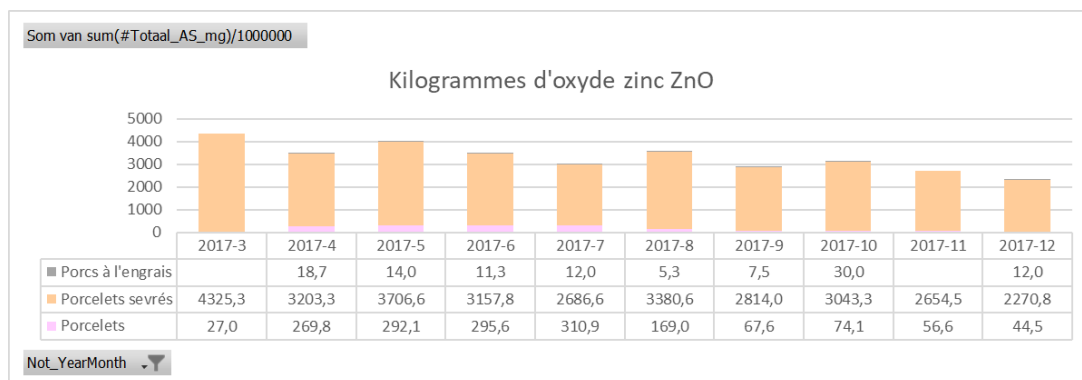
Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"



194

195

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

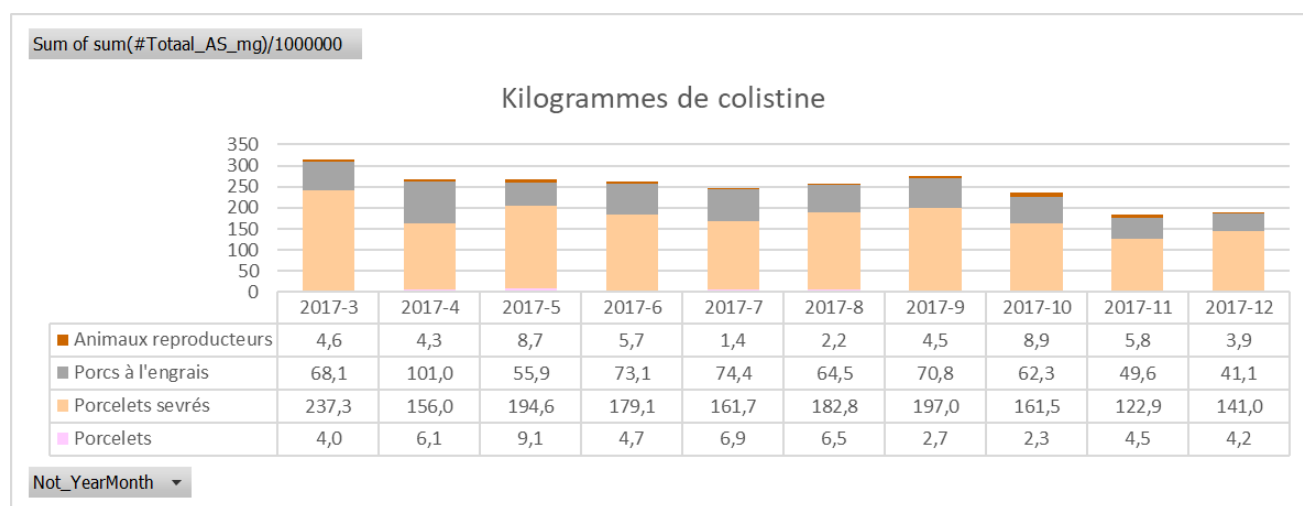


196

197

198

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.



199

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

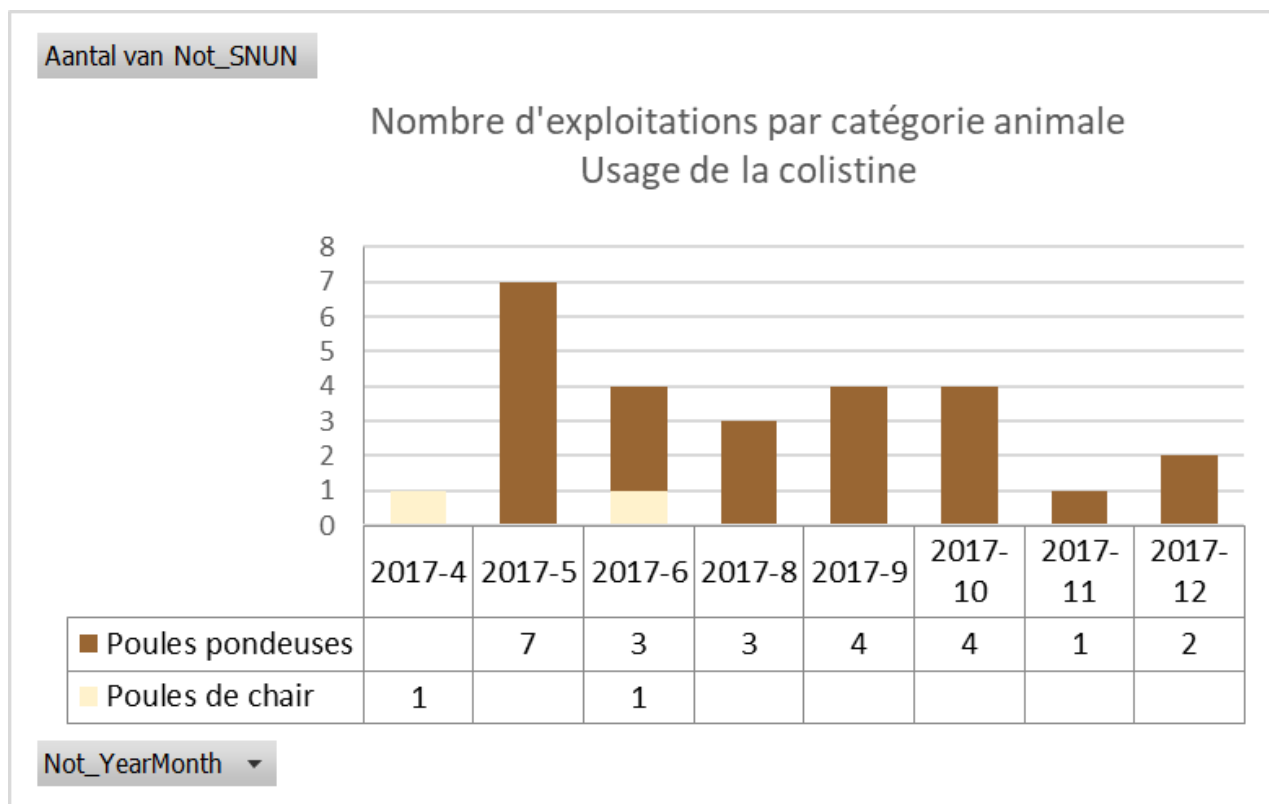
202 Sur la base des kilos de colistine utilisés et du nombre d'exploitations qui consomment la colistine, on peut
 203 conclure que son usage concerne essentiellement les porcelets sevrés. Cela confirme une étude précédente
 204 sur l'usage quantitatif et qualitatif des antibiotiques chez les porcs.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

210 USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES VOLAILLES

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

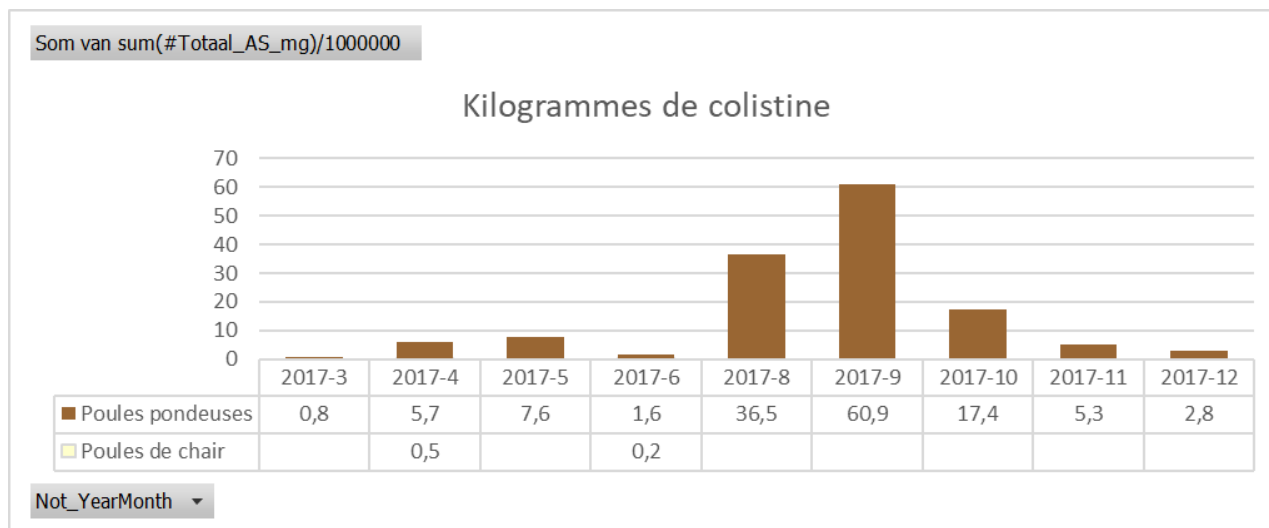
Avis AMCRA "Usage de la colistine en médecine vétérinaire successivement au changement de classification de la colistine par l'OMS comme antibiotique d'importance critique à priorité majeure"

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



221

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



223

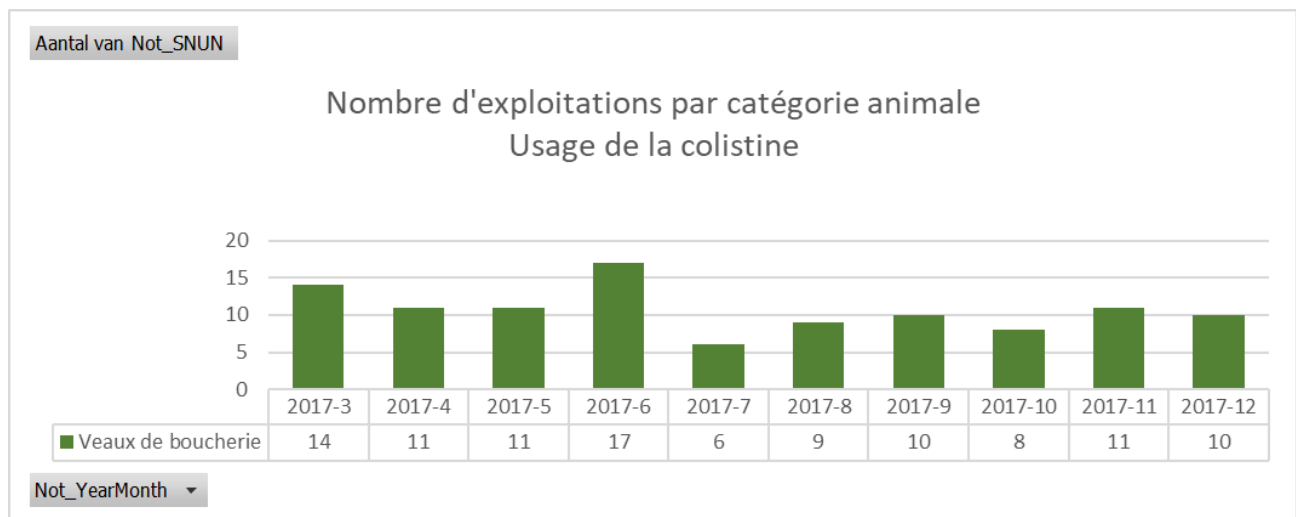
224 **Figure 8. Kilogrammes de colistine utilisés en Belgique pour les volailles, de mars à décembre 2017, par catégorie animale, enregistré dans Sanitel-**
 225 **MED.**

226

227 **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"

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



237

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

240

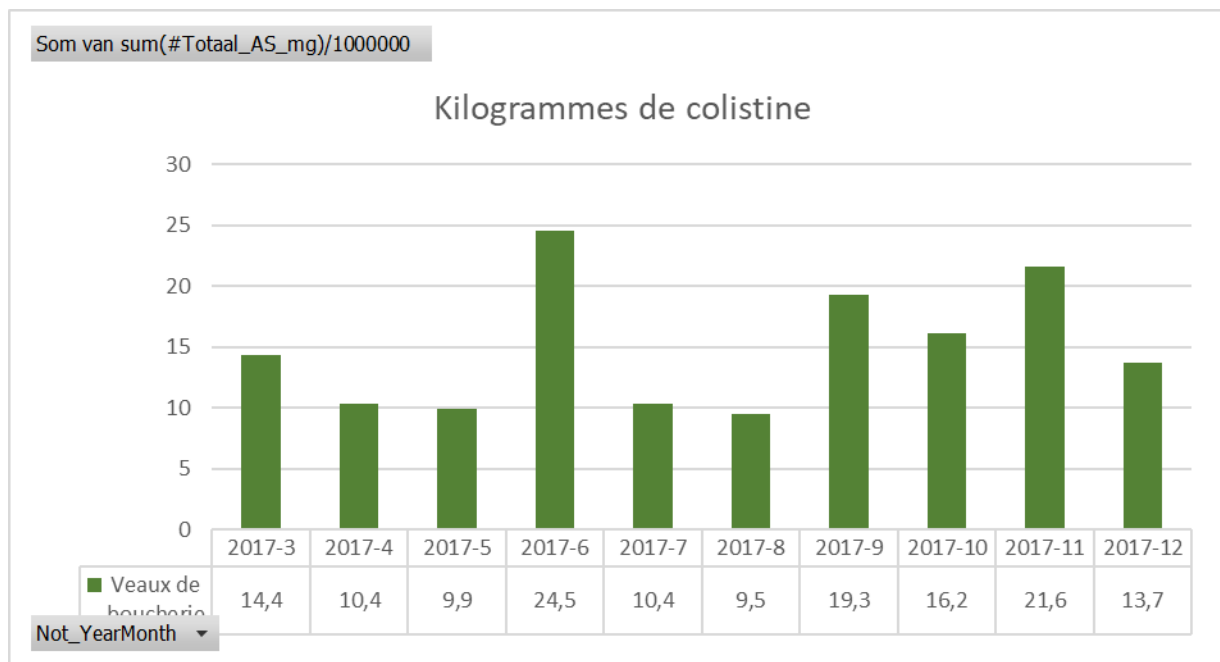


Figure 10. Kilogrammes de colistine utilisés en Belgique pour les veaux de boucherie, de mars à décembre 2017, enregistré dans Sanitel-MED.

241
242
243

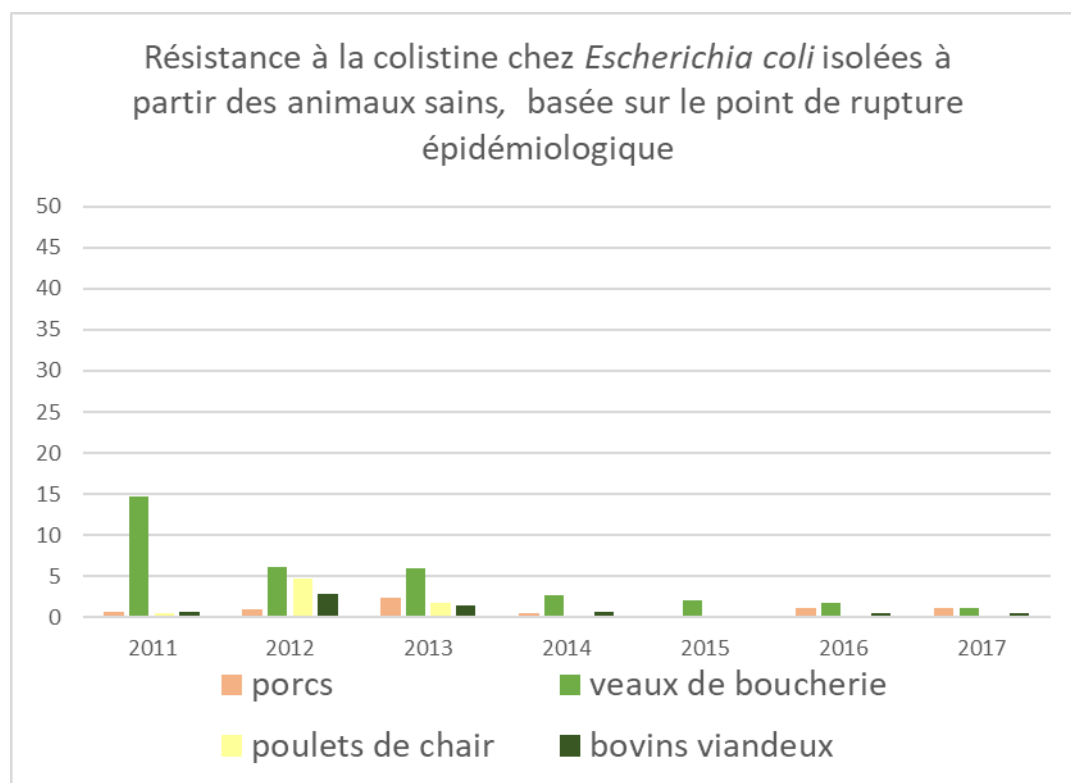
USAGE DES POLYMYXINES CHEZ LES ESPÈCES ANIMALES NON-PRODUCTRICES DE DENRÉES ALIMENTAIRES

246 Actuellement, aucune donnée n'est disponible concernant les quantités de polymyxines utilisées en Belgique
 247 chez le chien, le chat, et éventuellement les autres espèces animales (non-)productrices de denrées
 248 alimentaires via le système de la cascade. Suite à l'obligation d'enregistrement de l'usage des antibiotiques y
 249 inclus les polymyxines dans les élevages de porcs, de poules pondeuses, de poulets de chair et de veaux de
 250 boucherie et grâce aux chiffres nationaux de vente de tous les antibiotiques y inclus les polymyxines, on peut
 251 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

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

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

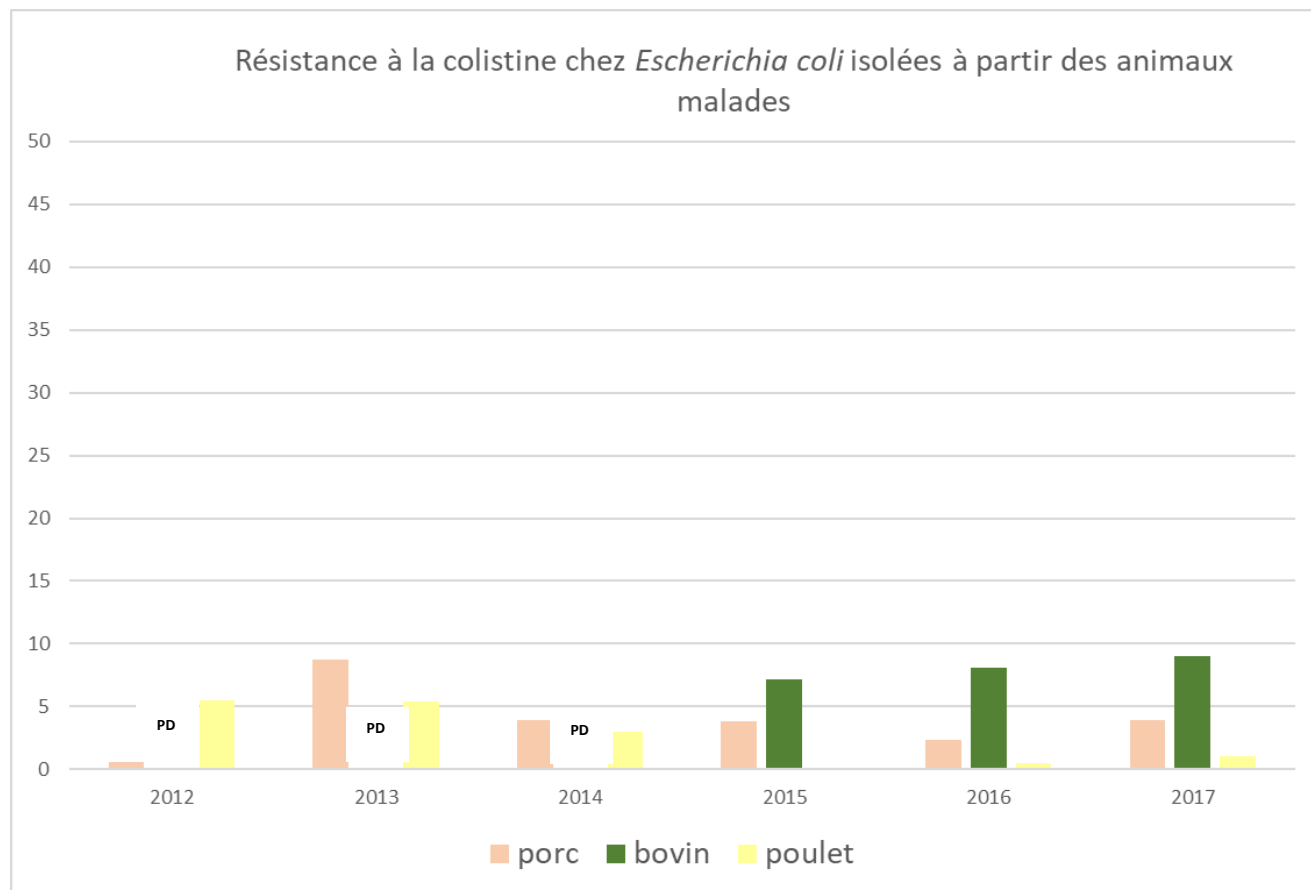


261

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

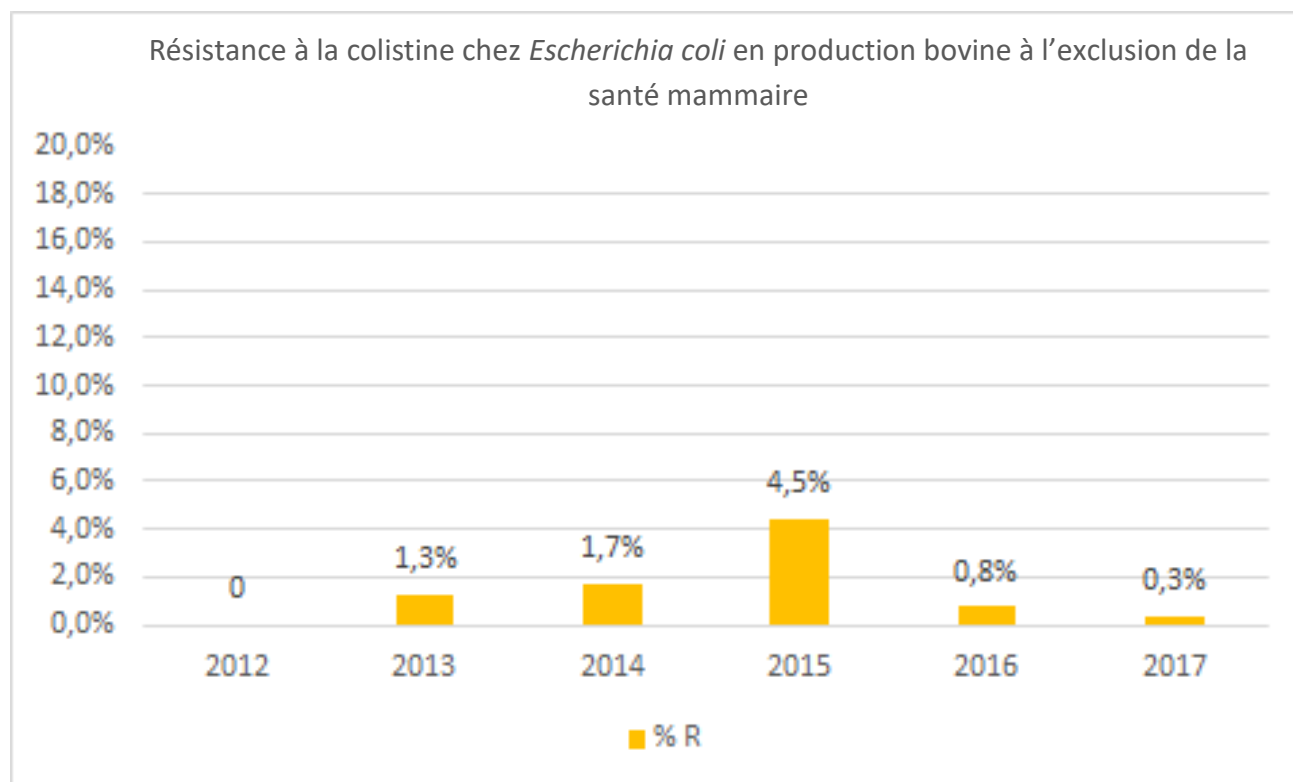
264

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



269

270 **Figure 11. Prévalence (%) des souches d'*Escherichia coli* résistantes à la colistine isolées à partir d'animaux malades (porcs, bovins, poulets) entre**
271 **2012 et 2017. Pour les bovins, les données ne sont disponibles qu'à partir de 2015 (PD : Pas disponible). Résultats de 'Diergezondheidszorg**
272 **Vlaanderen', DGZ.**



273

274

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.

275

276

Bien que le test de microdilution soit pour le moment considéré par l'EFSA et l'EUCAST comme le meilleur

277

pour la mesure de la sensibilité des bactéries à la colistine (Matuschek et al., 2017), cette méthode est moins

278

adaptée à une exécution par les laboratoires de 1^{ère} ligne, qui sont compétents pour des tests de routine

279

mesurant la sensibilité aux antibiotiques de germes provenant d'animaux présentant des signes cliniques de

280

maladie. DGZ et ARSIA utilisent habituellement le test de diffusion sur disque (antibiogramme), qui est rapide,

281

facile et peu coûteux, pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et en effectuer le

282

rapportage aux vétérinaires sur le terrain. La colistine, en raison de son haut poids moléculaire, diffuse

283

cependant difficilement à travers l'agar à partir du réservoir (le comprimé d'antibiotiques). Il en résulte une

284

très grande différence de concentration sur une courte distance de diffusion (Boyen et al., 2012). L'Agence

285

française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) suppose qu'en

286

raison de l'utilisation de ce test moins approprié, l'occurrence réelle de la résistance à la colistine mesurée par

287

les laboratoires vétérinaires français est sous-estimée (2016). DGZ et ARSIA interprètent les résultats obtenus

288

grâce à l'antibiogramme, exprimés en diamètre (mm) de la zone d'inhibition de la croissance, en fonction des

289 recommandations de la Société française de Microbiologie (2017). Les souches sont considérées comme
290 résistantes à la colistine lorsque le diamètre de la zone est inférieur à 15 mm et comme sensible si elle est
291 supérieure ou égale à 18 mm (SFM, 2017). Pour *E. coli*, les zones de diamètre < à 15 mm ou ≥ 18 mm
292 correspondent à une valeur de MIC respectivement > à 2 µg/ml (valeur seuil épidémiologique; résistant) ou <
293 à 2 µg/ml (sensible) dans les tests de microdilution. Les diamètres intermédiaires (15, 16 et 17 mm) ne
294 fournissent pas d'informations et supposent la détermination de la valeur de MIC sur la base d'un test de
295 microdilution (ANSES, 2018). Toutefois, comme mentionné ci-dessus, ce test qui nécessite beaucoup de travail
296 n'est pas réalisé usuellement par DGZ ou ARSIA². Les points de rupture clinique pour l'interprétation de
297 l'activité de la colistine après administration orale ne sont pas disponibles pour le traitement des infections
298 causées chez les animaux par *E. coli*. Un point de rupture clinique pour la résistance est représenté par la
299 concentration inhibitrice minimale mesurée *in vitro*, pour laquelle on ne s'attend plus à la réussite du
300 traitement après l'administration d'une dose normale. De par la faible absorption de la colistine au niveau
301 intestinal suite à son administration orale, des concentrations élevées à effet bactéricide sont obtenues dans
302 les intestins à condition que les recommandations thérapeutiques d'utilisation soient respectées (de 75 000 à
303 100 000 UI/kg/jour). Ces concentrations sont suffisamment élevées pour éliminer les souches d' *E. coli* avec
304 une valeur de MIC plus élevée (4 à 8 µg/ml) (Richez and Burch, 2016).

305 RÉFLEXIONS DU GROUPE DE TRAVAIL À PROPOS DE L'UTILISATION ACTUELLE DES 306 POLYMYXINES CHEZ LES ANIMAUX EN BELGIQUE ET DES MESURES EN VIGUEUR 307 POUR PROMOUVOIR LEUR UTILISATION RESPONSABLE

308 AMCRA a octroyé en 2012 un *code de couleur orange* à la colistine. Sur la base des directives AMCRA, tout
309 usage vétérinaire doit être précédé par 1) l'emploi de moyens diagnostiques en vue d'identifier le pathogène
310 responsable et, idéalement, par 2) un test de détermination de la sensibilité, démontrant qu'aucun produit
311 avec un code de couleur jaune n'a d'effet contre la souche isolée. Si le code de couleur devait changer, c'est-
312 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 µg/ml.

313 de la colistine. Au cas où le test démontrerait que les médicaments dont le code est jaune ou orange ne sont
314 plus efficaces *in vitro*, mais que la polymyxine l'est, cette dernière pourrait être utilisée pour traiter l'infection.
315 Comme expliqué ci-dessus, le test de routine de diffusion sur disque (antibiogramme), exécuté par les
316 laboratoires de diagnostic vétérinaire, comme DGZ et ARSIA, ne permet pas d'obtenir un résultat fiable quant
317 à la sensibilité aux polymyxines de la souche bactérienne testée. Le test de microdilution, actuellement jugé
318 idéal par l'EFSA et l'EUCAST (Matuschek et al., 2017) pour la détermination de la sensibilité aux polymyxines,
319 est considéré comme exigeant trop de travail pour une exécution journalière. Ce test est de surcroît parfois
320 remis en question dans la littérature et d'autres méthodes plus rapides sont recherchées (Bakthavatchalam
321 and Veerarahavan, 2017; Giske and Kahlmeter, 2018). Pour l'instant, il n'y a également pas de points de
322 rupture clinique pour le traitement oral avec la colistine des infections dues à *E. coli* chez les différentes
323 espèces animales. Par ailleurs, le groupe de travail tient également à souligner l'intérêt des polymyxines en
324 médecine vétérinaire. En raison de leur grande efficacité clinique, elles sont fréquemment utilisées,
325 principalement auprès des porcelets sevrés, pour le traitement des infections gastro-intestinales provoquées
326 par la bactérie *E. coli* non-invasive. De plus, on n'a détecté que peu de résistance acquise et les infections
327 causées par des souches avec une valeur de MIC légèrement élevée sont susceptibles d'être convenablement
328 traitées d'un point de vue clinique dans la plupart des cas, à condition que la dose recommandée soit observée.
329 Une dose plus élevée administrée oralement aura également moins de conséquences point de vue toxicité
330 que la même dose injectée par voie parentérale. En Belgique, il existe d'autres antibiotiques autorisés pour le
331 traitement des infections gastro-intestinales chez les animaux. Toutefois, leur utilisation est parfois
332 compromise. En effet, on trouve chez *E. coli* un degré élevé de résistance acquise aux ampi/amoxicilline,
333 streptomycine, sulfamides, tétracycline et triméthoprime. L'utilisation d'autres classes d'antibiotiques doit
334 donc à nouveau être limitée en raison de leur importance critique pour la santé publique (céphalosporines de
335 3° et 4° générations et des fluoroquinolones) (AR du 21 juillet 2016). C'est pourquoi il faut se concentrer
336 principalement sur la prévention des infections gastro-intestinales et la recherche d'alternatives à l'utilisation
337 d'antibiotiques, y compris de la colistine. Pour que l'effet et l'utilisation en médecine vétérinaire des
338 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"

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

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

349 MESURES VISANT À RÉDUIRE L'USAGE DES POLYMYXINES EN MÉDECINE 350 VÉTÉRINAIRE

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

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

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

- 389 comportement de prescription/fourniture élevée et d'apporter des améliorations. Les propositions
390 d'amélioration peuvent être intégrées dans un Plan d'approche³.
- 391 - L'usage de la colistine concerne essentiellement les élevages porcins, pour traiter la diarrhée de
392 sevrage des porcelets. Les éleveurs et les vétérinaires doivent être informés à propos des mesures de
393 prévention de la diarrhée de sevrage. Il faut encourager la recherche concernant la bonne gestion du
394 sevrage et les alternatives à l'usage d'antibiotiques ainsi que l'application de mesures préventives. De
395 telles mesures sont exposées en détail dans l'avis de l'AMCRA « Retrait du marché de l'usage de
396 l'oxyde de zinc en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets – Alternatives à l'oxyde de zinc
397 et aux antibiotiques en prévention de la diarrhée de sevrage des porcelets », et elles peuvent être
398 diffusées sous forme de brochures, lors de journées d'étude, ...
- 399 ○ Pas de sevrage avant 26-28 jours
 - 400 ○ Vaccination
 - 401 ○ Régime alimentaire adapté, favorisant la prise de nourriture les premiers jours consécutifs au
402 sevrage et veillant à la composition de la pâture
 - 403 ○ Utilisation de pré- et probiotiques
 - 404 ○ Utilisation d'enzymes
 - 405 ○ Contrôle de la qualité de l'eau d'abreuvement et utilisation d'acides
 - 406 ○ Climat adéquat dans l'étable (26°-28°C, pas de courant d'air ni de refroidissement), taille
407 limitée du troupeau (<60-80) et maintien des groupes durant le sevrage
 - 408 ○ Mesures générales relatives à la biosécurité et à l'hygiène
- 409 - La prévalence de la résistance à la colistine doit être surveillée à partir des bactéries indicatrices et
410 pathogènes. Cette surveillance doit permettre de mettre en évidence d'éventuelles variations dans
411 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.

412 RÉFÉRENCES

- 413 ANSES, 2018. French agency for food, environmental and occupational health and safety. RESAPATH. French
414 surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin. 2016 Annual Report.
- 415 Bakthavatchalam, Y. D., Veeraraghavan, B. 2017. Challenges, issues and warnings from CLSI and EUCAST
416 Working group on polymyxin susceptibility testing. Letter to editor. Journal of Clinical and Diagnostic Research
417 11(8), DL03-DL04.
- 418 Boyen, F., Pasmans, F., Butaye, P., Haesebrouck, F. 2012. Antimicrobiële resistentie: een vlag die vele ladingen
419 dekt. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift Vol. 81, p266-273.
- 420 Callens, B., Haesebrouck, F., Dewulf, J., Boyen, F., Butaye, P., Catry, B., Wattiau, P., De Graef, E., 2016, Risk of
421 colistin resistance on the rise, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Vol. 85, p 36-40.
- 422 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.,
423 Wang, C. 2018. Newly identified colistin resistance genes, *mcr-4* and *mcr-5*, from upper and lower alimentary
424 tract of pigs and poultry in China. Plos One. Open Acces. Published March 14, 2018.
- 425 European Medicines Agency, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the
426 European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health.
427 EMA/CVMP/CHMP/231573/2016
- 428 Giske, C. G., Kahlmeter, G. 2018. Colistin antimicrobial susceptibility testing – can the slow and challenging be
429 replaced by the rapid and convenient? Clinical Microbiology and Infection 24, p 93-94.
- 430 Kempf, I., Jouy, E., Chauvin, C. 2016. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. International
431 Journal of Antimicrobial Agents 48 (6), p. 598-606.
- 432 Li, J., Nation, R.L., Milne, R.W., Turnidge, J.D.j, Coulthard, K., 2005. Evaluation of colistin as an agent against
433 multi-resistant Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents 25, p 11-25.
- 434 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,
435 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"

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

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

441 Matuschek, E., Ahman, J., Webster, C., Kahlmeter, G. 2017. Antimicrobial susceptibility testing of colistin -
442 evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*,
443 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*.
444 OMS, 2017. Organisation Mondiale de la Santé. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th
445 Revision 2016. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance
446 due to non-human use.

447 Richez, P. and Burch, D.G.S. 2016. Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? *Vet Record*
448 23;178(4):101-2

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>