



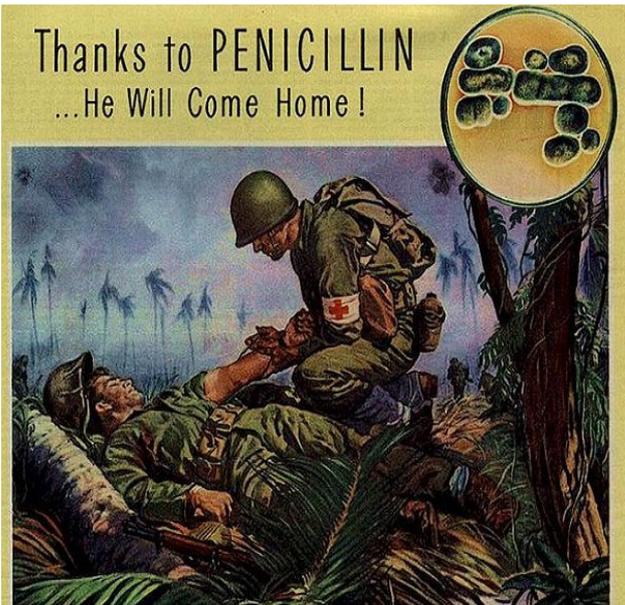
UHQ F.R. Q WUHV
ER YÚG SH

MIEUX MAITRISER LES PRODUITS ET LEURS RISQUES

Jean-Yves MADEC
Chef d'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Anses Lyon
Directeur scientifique Antibiorésistance de l'Anses
Responsable du Centre de Référence FAO pour la résistance antimicrobienne
jean-yves.madec@anses.fr

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

Thanks to **PENICILLIN**
...He Will Come Home!



2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

ARCHIVES of INTERNAL MEDICINE

VOLUME 68 NOVEMBER 1941 NUMBER 5

COPYRIGHT, 1941, BY THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

SIGNIFICANCE OF BACTEREMIA CAUSED BY
STAPHYLOCOCCUS AUREUSA STUDY OF ONE HUNDRED AND TWENTY-TWO CASES AND A REVIEW
OF THE LITERATURE CONCERNED WITH EXPERIMENTAL
INFECTION IN ANIMALSDAVID SKINNER, M.D.
AND
CHESTER S. KEEFER, M.D.
BOSTON**Mortalité de 82 %**2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉEOCDR « Office of Scientific and Research
Development »

- 28 juin 1941
- Projet « Manhattan » (19 octobre 1942)



Franklin D Roosevelt

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

OCRD « Office of Scientific and Research Development »

- Production en masse de pénicilline : Merck, Lederle, Squibb,... 35 firmes pharmaceutiques



Franklin D Roosevelt



PENICILLIN MASS PRODUCTION OF DRUG REPLACES SLOW LABORATORY METHODS TO MEET MILITARY NEEDS AND PROVIDE A LIMITED PHYSICIAN SUPPLY

2024

RENCONTRES
BOV'IDÉE

Le Formaldéhyde en dates

2004 - Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe le formaldéhyde en tant que « substance cancérigène avérée pour l'homme » (groupe 1) pour les cancers du nasopharynx par inhalation.

2006 - En France, le ministère chargé du Travail ajoute au travers d'un arrêté en juillet 2006 les « travaux exposant au formaldéhyde » à la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes, au sens du code du travail. Effectif depuis le 1er janvier 2007, cet arrêté implique, en priorité, la mise en œuvre de démarche de substitution du formaldéhyde.

2009 - Le cancer du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle (tableau 43 bis relatif aux affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique), sous réserve d'une exposition de 5 ans liée à certains travaux (préparation du formol, utilisation en thanatopraxie et dans les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques, fabrication et utilisation de résines à base de formol, vernissage de parquets, travaux d'extinction d'incendies...).

2014 - Au niveau européen, le formaldéhyde est classé **cancérigène de catégorie 1B et mutagène de catégorie 2** (Règlement (UE) n°605/2014 de la Commission du 5 juin 2014) faisant suite à la proposition de classification de l'Anses.

2024

RENCONTRES
BOV'IDÉE

Acide salicylique

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

relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2015 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) :

l'ATBC (acétylcitrate de tributyle, n°CAS 77-90-7), le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-11), le BHT (hydroxytoluène butylé, n°CAS 128-37-0), l'acide téréphtalique (n° CAS 100-21-1) le méthyl salicylate (n°CAS 119-36-8) et l'iprodione (n° CAS 36734-19-7)

De nombreuses données humaines sont disponibles avec l'acide acétyl salicylique. Alors que la plupart des études ne montrent pas d'effet sur la gestation et le développement, certaines associations ont été suggérées entre la prise de cette substance et des saignements maternels au cours de la gestation ou lors de l'accouchement, des anomalies de l'hémostase chez les nouveau-nés, une prolongation de la durée de gestation et du travail, des retards de croissance intra-

Des données sur d'autres voies de perturbation endocrinienne sont disponibles concernant l'acide acétyl salicylique ou l'acide salicylique. Certaines publications suggèrent un effet anti-androgénique de l'acide acétyl salicylique chez l'homme avec l'apparition de cryptorchidie, chez le rat avec une diminution de la distance ano-génitale et ex-vivo avec une diminution de la testostérone.

récepteur des glucocorticoïdes au niveau cérébral, responsable de la régulation du cortisol. Quant à l'acide acétyl salicylique, il diminue aussi l'induction du cortisol chez le tilapia mais également l'induction de T3. De plus l'acide acétyl salicylique induit une augmentation de la prolactine. Ainsi,

l'ensemble des altérations possibles de la fertilité et du développement péri et post-natal. Par ailleurs, aucune étude de fertilité de bonne qualité faite avec l'acide salicylique, le salicylate de sodium ou l'acide acétyl salicylique n'est disponible. Néanmoins, une prolongation de la durée de gestation a été rapportée avec ces trois substances, pouvant être expliqué par une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

2024

RENCONTRES
BOV'IDÉE



La multi- exposition (« effet cocktail »)

L'EFSA publie la nouvelle méthode qui lui permettra d'évaluer la toxicité des produits chimiques composés de plusieurs substances, comme les perturbateurs endocriniens. Un article de notre partenaire, le Journal de l'environnement.

L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a publié, lundi 25 mars, une méthode permettant d'évaluer la toxicité de mélanges de substances chimiques, à savoir l'«effet cocktail». Lancé en 2016, ce projet, dénommé MixTox, permet notamment d'intégrer d'éventuelles interactions entre molécules, telles que celles liées aux perturbateurs endocriniens.

Pour des raisons liées au processus d'homologation des produits chimiques, l'évaluation de leur toxicité se fait toujours de manière isolée. Elles reflètent donc des situations totalement théoriques, chacun d'entre nous étant simultanément exposé à de nombreuses substances.

Or leurs effets se combinent, soit de manière additive (et indépendantes), soit de manière interactive, une molécule influençant les effets d'une autre, de manière agoniste ou antagoniste.

2024

RENCONTRES
BOV'IDÉE

Exemple pour le pied des vaches

[REDACTED] produit biocide, associe une concentration élevée (60%) en **acide salicylique**, des **acides organiques** et du **zinc**. Il doit être appliqué sous pansement sur

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE



Le directeur général

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2012-SA-0067 »

Maisons-Alfort, le 15 février 2013

Zinc et antibiotiques

AVIS

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

relatif à l'utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage
pour diminuer le recours aux antibiotiques



Le mécanisme de **résistance au Zn** est basé sur l'expression des pompes d'efflux des bactéries. Celles-ci sont soit spécifiques du Zn, soit susceptibles de prendre en charge d'autres molécules, telles que des **antibiotiques**, conduisant ainsi à une légère réduction de la sensibilité bactérienne vis-à-vis de ces inhibiteurs.



Par ailleurs, les gènes de **résistance au Zn** sont parfois situés **sur les mêmes éléments génétiques** mobiles que des gènes de **résistance aux antibiotiques**, induisant ainsi une co-sélection de résistance aux antibiotiques. C'est le cas en particulier chez *Staphylococcus aureus* : l'administration de ZnO entraîne une augmentation du nombre de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) dans les cavités nasales des porcs traités (Agero *et al.*, 2012).

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE



Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0097
Saisine liée n°2014-SA-0030

Maisons-Alfort, le 16 février 2016

Formaldéhyde et antibiotiques

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

relatif à une « Demande d'avis sur le risque de développement de résistances aux antibiotiques chez les bactéries suite à l'utilisation d'acides organiques ou de formaldéhyde en tant que décontaminant des aliments pour animaux »

Concernant les **acides organiques** et le **formaldéhyde**, sur la base des études expérimentales analysées dans le cadre de cette expertise, on constate que des phénomènes d'adaptation de souches bactériennes, après contacts avec certains de ces produits, peuvent engendrer soit des diminutions de sensibilité à certains antibiotiques, soit une évolution des phénotypes de **résistance à des antibiotiques**, des souches passant du statut de sensible à résistant de manière stable. Ces phénomènes sont explicables, soit par des mutations sur des gènes responsables, soit par la diminution de la perméabilité des parois bactériennes ou/et l'augmentation de l'efflux, mécanismes communs à de nombreuses substances comme les biocides et les antibiotiques.

2024 | RENCONTRES BOV'IDÉE

La fin des antibiotiques ?

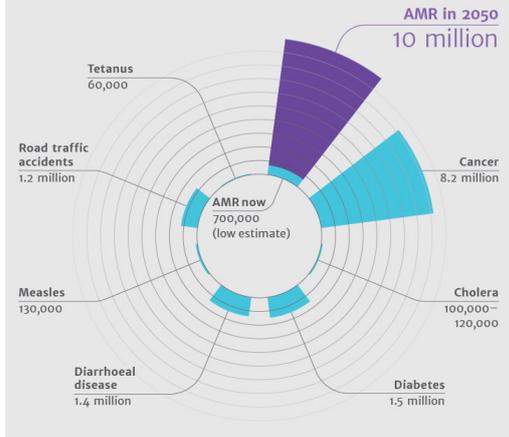
« ... le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer. »



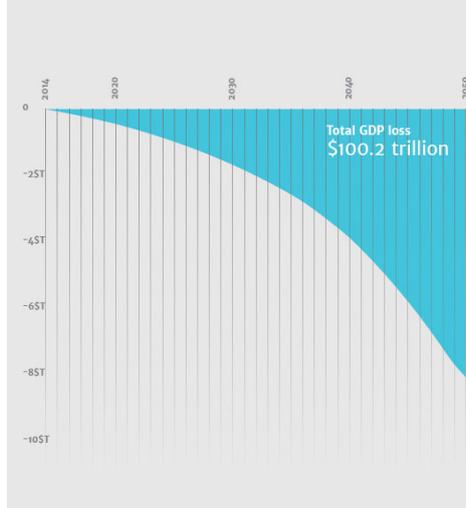
Dr Keiji FUKUDA, sous-directeur de l'OMS, 30 avril 2014

2024 | RENCONTRES BOV'IDÉE

Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death

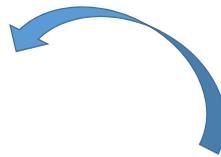


AMR's impact on World GDP in trillions of USD



2024 RENCONTRES BOV'IDÉE

Le SARM du porc transmis à son éleveur



Journal of Clinical Microbiology, Aug. 2006, p. 2994-2996
0095-1173/06/\$08.00+0 doi:10.1128/JCM.00546-06
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 44, No. 8

Multiple Cases of Familial Transmission of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

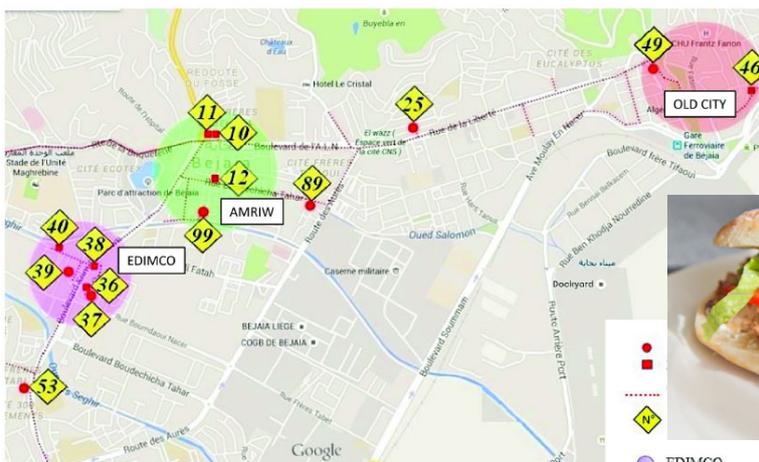
X. W. Huijsdens,* M. G. van Santen-Verbevel, E. Spalburg, M. E. O. C. Heck, G. N. Pluister, B. A. Eijkelkamp, A. J. de Neeling, and W. J. B. Wannet

2024 RENCONTRES BOV'IDÉE



2024 RENCONTRES BOV'IDÉE

Résistance aux céphalosporines dans les kébabs (Algérie)



Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria

Lydia Yaici^{1a,b}, Marisa Haenni^{4*}, Véronique Métayer³, Estelle Saras³, Ferialle Mesbah Zekar³, Meriem Ayad³, Abdelaziz Touati³, Jean-Yves Madec⁴

2024 RENCONTRES BOV'IDÉE

Résistance aux carbapénèmes dans le lait (Algérie)

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkw160

***bla*_{NDM-5}-carrying IncX3 plasmid
in *Escherichia coli* ST1284 isolated
from raw milk collected in a dairy farm
in Algeria**

Lydia Yaici^{1,2}, Marisa Haenni², Estelle Saras²,
Wafa Boudehouche¹, Abdelaziz Touati¹
and Jean-Yves Madec^{2*}



2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

**Hernandez PLoS One
2013**



Blaak AEM 2014

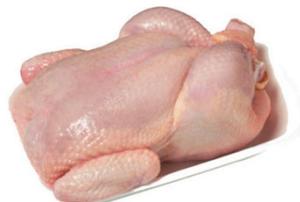


Van Hoek IJFM 2015



Hartmann Frontiers 2012

Résistance aux céphalosporines ... partout !



Kola JAC 2012

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE



Pantacheru



2024 RENCONTRES BOV'IDÉE



31 mg/L !

Larsson 2007



0,5 à 3,7 mg par litre

2024 RENCONTRES BOV'IDÉE

Les boiteries

90% des boiteries sont dues à des lésions podales, avec 3 lésions majoritaires : l'ulcère de la sole, l'ouverture de ligne blanche et la dermatite digitale (maladie de Mortellaro). Ces lésions ne nécessitent pas d'antibiothérapie en 1^{ère} intention

Les antibiotiques sont souvent utilisés pour traiter les boiteries. Pourtant seul un nombre limité d'affections le nécessitent :

- Le phlegmon interdigital (panaris)
- Les arthrites septiques
- Les infections digitales profondes (bursites, ténosynovites, ostéites, ostéomyélites ...).

Les antibiotiques ont été historiquement utilisés pour traiter d'autres affections (dermatite digitale, dermatite interdigitale [fourchet], autres lésions podales mettant à nu le pododerme), mais il est maintenant recommandé de leur préférer l'application locale de désinfectants, voire aucun traitement topique.

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

Approche diagnostique

Vitesse et durée d'évolution, antécédents d'affection sur cet animal, autres animaux atteints, autres affections sur d'autres animaux ...

Observation de l'animal à distance pour noter des défauts de posture, des anomalies visibles sur les membres (gonflement articulaire, plaie, gonflement symétrique ou non du paturon, de la couronne ou d'un doigt, amyotrophie ...) puis, si rien n'est évident, observer la démarche pour préciser la région anatomique affectée

Si l'animal a une boiterie d'appui, le lever du pied et le parage sont deux actes indispensables pour préciser la lésion podale sous-jacente.

Un examen clinique général (température corporelle, auscultation cardio-respiratoire, examen de la mamelle ...) peut être nécessaire pour préciser le diagnostic (par exemple hyperthermie en cas de phlegmon interdigital)

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

Approche épidémiologique

En cas d'arthrites sur des vaches laitières, il faut rechercher la présence de signes évocateurs de mycoplasmoses sur les autres animaux du troupeau (otites et arthrites sur les veaux, mammites sévères rebelles au traitement, broncho-pneumonies ...)

En cas de séries de phlegmons interdigitaux, faire un prélèvement pour essayer d'identifier si présence d'une souche supervirulente

Devant une prévalence élevée de lésions podales, il faudra distinguer si les lésions affectent majoritairement la corne et/ou la peau digitale et si le problème est plutôt lié à une incidence et/ou à une persistance élevée. En fonction de ce diagnostic, les principaux facteurs de risque spécifiques devront être recherchés lors d'un audit du troupeau.

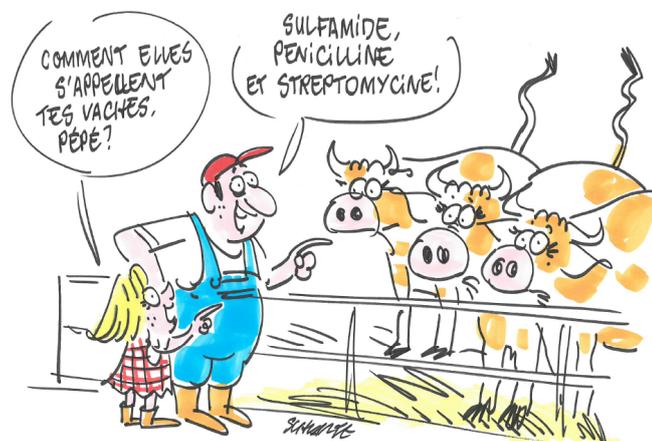
2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

Répondre aux problèmes sanitaires du pied par des mesures préventives

1. Parage préventif régulier
2. Conception et hygiène du bâtiment
3. Qualité du sol
4. Conduite d'élevage : limiter les temps passés debout, détection et traitement rapide des animaux boiteux
5. Pédiluve en cas de dermatite digitale, en s'assurant de la bonne utilisation de celui-ci. A éviter dans les séries de panaris ou les infections profondes du pied
6. Alimentation : éviter les déséquilibres ou les transitions trop rapides
7. Biosécurité : contrôle des pieds des animaux à leur introduction, nettoyage et désinfection des outils de parage

2024 | RENCONTRES
BOV'IDÉE

Merci de votre attention



2024 | RENCONTRES BOV'IDÉE