PLAN NATIONAL ANTIBIOTIQUES
ONE HEALTH

Surveillance de la consommation d'antibiotiques, de l'antibiorésistance et de la présence de résidus d'antibiotiques au Luxembourg

Juillet 2024

LE GOUVERNEMENT DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale
Direction de la santé

LE GOUVERNEMENT DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et de la Viticulture
Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire

Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat

LNS LUXEMBOURG

Administration de la gestion de l'eau
Grand-Duché de Luxembourg

Surveillance de la consommation d'antibiotiques, de l'antibiorésistance et de la présence de résidus d'antibiotiques au Luxembourg

Publié par : Direction de la santé, juillet 2024

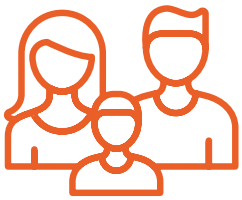
La liste des contributeurs à ce rapport se trouve à l'annexe 1. Le document a été validé par le Comité National Antibiotiques dont les membres sont listés à l'annexe 2.

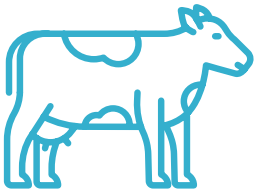
Citation suggérée : Plan National Antibiotiques (2024). Surveillance de la consommation d'antibiotiques, de l'antibiorésistance et de la présence de résidus d'antibiotiques au Luxembourg, Direction de la santé, www.sante.lu/pna

ISBN 978-2-49676-010-1

En collaboration avec le

LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Environnement, du Climat
et de la Biodiversité





Sommaire

Préface 7
Résumé exécutif 9
Liste des abréviations 10
Liste des figures 11
Liste des tableaux 13
1. Introduction 15
2. Consommation d'antibiotiques 17
2.1. Santé humaine 17
a) Contexte 17
b) Méthodologie 17
c) Résultats 17
2.2. Santé animale 25
a) Contexte 25
b) Méthodologie 25
c) Résultats 25
3. Résistance aux antibiotiques 31
3.1. Santé humaine 31
a) Contexte 31
b) Méthodologie 31
c) Résultats 32
3.2. Santé animale 39
a) Contexte 39
b) Méthodologie 39
c) Résultats 40
3.3. Sécurité alimentaire 45
a) Contexte 45
b) Méthodologie 45
c) Résultats 46
4. Présence de résidus d'antibiotiques 49
4.1. Dans les denrées alimentaires 49
a) Contexte 49
b) Méthodologie 49
c) Résultats 49
4.2. Dans les aliments pour animaux 50
a) Contexte 50
b) Méthodologie 50
c) Résultats 51
4.3. Dans les eaux de surface 51
a) Contexte 51
b) Méthodologie 52
c) Résultats 54
5. Discussion et Conclusion 57
Annexe 1 : Contributeurs au rapport* 59
Annexe 2 : Membres du Comité National Antibiotiques* 60
Annexe 3 : Codes ATC des antibiotiques à usage systémique (J01) – Liste OMS 2023 62

Préface

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, touchant aussi bien les humains que les animaux.

A l'instar du réchauffement climatique, cette menace est connue, établie, et aura un impact brutal non seulement sur nos vies mais aussi sur celles des générations futures.

Cet état de fait n'est cependant pas immuable et il est possible d'agir dès à présent pour contenir les risques et limiter les conséquences.

Ainsi, pour la première fois, le Luxembourg dispose d'une analyse multidimensionnelle sur son rapport aux antibiotiques et aux antibiorésistances, grâce à une approche « une seule santé - One Health ». Ceci établit l'engagement des acteurs luxembourgeois dans ce combat primordial et le changement de paradigme qui est en cours. La lutte contre la résistance aux antibiotiques s'inscrit dans notre quotidien de même que la sensibilisation au bon usage des médicaments afin d'améliorer la santé de chacun de nous.

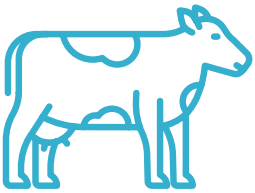
Ce document synthèse des données disponibles au Luxembourg a été élaboré en gardant cette approche « une seule santé – One health ». La prise en compte des interactions indiscutables entre l'animal, l'environnement et l'humain permet d'apporter une vision complète de la situation du pays.

Ainsi, sur la base de ces données actuelles, de nouveaux objectifs ambitieux pourront être fixés pour le futur afin de diminuer notre consommation d'antibiotiques et par conséquent les antibiorésistances. Les progrès réalisés seront alors mesurés et évalués.

Nous remercions vivement tous les acteurs ayant permis à ce rapport de voir le jour. Ils se sont profondément investis dans sa rédaction. Nous remercions également spécifiquement tous les acteurs du plan national antibiotiques pour leurs contributions.

Dr Julien Darmian
Président Comité National Antibiotiques
Santé humaine

Dr Félix Wildschutz
Président Comité National Antibiotiques
Santé animale



Résumé exécutif

Ce premier rapport technique annuel sur la surveillance de la consommation d'antibiotiques, de l'antibiorésistance et de la présence de résidus d'antibiotiques au Luxembourg dresse un état des lieux de la situation au Luxembourg en compilant les données nationales les plus récentes (année 2022, sauf exceptions mentionnées dans le texte). Les données disponibles montrent que le Luxembourg se situe plutôt bien par rapport aux autres pays européens :

En 2022, la **consommation humaine d'antibiotiques** est de 17,6 DDJ/1000 habitants/jour en milieu communautaire (moyenne européenne : 17,8 DDJ/1000 habitants/jour) et de 1,41 DDJ/1000 habitants/jour en milieu hospitalier (moyenne européenne : 1,60 DDJ/1000 habitants/jour).

Les **ventes d'antibiotiques en santé animale** (animaux de rente et animaux de compagnie) représentent en 2022 un total de 1,4 tonnes de principe actif, dont la grande majorité à destination des animaux de rente (1,3 tonnes de principe actif correspondant à 25,1 mg/PCU). Le Luxembourg est ainsi le 6ème pays avec les ventes (en mg/PCU) les plus faibles parmi les 31 pays européens ayant transmis leurs données sur les ventes d'antibiotiques.

La **résistance aux antibiotiques en santé humaine**, recherchée à partir des prélèvements invasifs en 2022, est inférieure à la moyenne européenne pour tous les couples 'germes – antibiotiques' étudiés. Cependant dans la surveillance des maladies et zoonoses d'origine alimentaire et hydrique, la résistance des salmonelles aux fluoroquinolones augmente depuis 2019.

Les résultats de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente** en 2020 et 2021 montrent que la sensibilité des bactéries commensales indicatrices *E. coli* aux antibiotiques testés est de 50,5% ce qui est mieux que la moyenne européenne en 2020-2021 (40%).

En 2020 et 2021, en ce qui concerne la **sécurité alimentaire**, la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande de poulet, la viande bovine et la viande porcine a diminué. Elle reste toutefois au-dessus de la moyenne européenne dans la viande de poulet.

Les **recherches de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires et dans les aliments pour animaux** n'ont montré aucun résidu non-conforme d'antimicrobiens en 2022. Les **recherches de résidus d'antibiotiques dans les eaux de surface** ont détecté certains résidus d'antibiotiques en faibles concentrations mais l'impact environnemental n'est pas encore évalué en raison de l'absence de normes de qualité environnementale et du nombre restreint d'analyses de résidus effectuées.

La mise à jour annuelle de ces données permettra d'adapter les actions de santé publique afin d'optimiser la lutte contre l'antibiorésistance. Une comparaison des résultats du Luxembourg avec les objectifs définis dans la recommandation du Conseil de l'Union européenne de juin 2023 relative au renforcement des actions visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé »[1] pourra également être effectuée.

1 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)

Liste des abréviations

AGE	Administration de la gestion de l'eau
ALVA	Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
AMCRA	Antimicrobial consumption and resistance in animals
AMEG	Antimicrobial Advice Ad hoc Expert Group
AmpC	β-lactamase Adénosine monophosphate cyclique
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification system
AWaRe	Access, watch, reserve
BLSE	β-lactamase à spectre étendu
C1G	Céphalosporines de première génération
C2G	Céphalosporines de deuxième génération
C3G	Céphalosporines de troisième génération
CHEM	Centre Hospitalier Emile Mayrisch
CHL	Centre Hospitalier de Luxembourg
CHdN	Centre Hospitalier du Nord
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNS	Caisse nationale de santé
CP	Carbapénémases
DDJ	Dose définie journalière
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEE	Espace économique européen
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ERV	Entérocoques résistants à la vancomycine
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FWD-Net	Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network
IGSS	Inspection générale de la sécurité sociale
JH	Journées d'hospitalisations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LMVE	Laboratoire de médecine vétérinaire de l'état
LNS	Laboratoire national de santé
NQE	Norme de qualité environnementale
OLAS	Office Luxembourgeois d'Accréditation et de Surveillance
PCR	Polymerase chain reaction
PCU	Population Correction Unit
PNA	Plan National Antibiotiques
RAM	Résistance aux antimicrobiens
SFM	Société Française de Microbiologie
SPL	Syndicat des pharmaciens luxembourgeois
STEP	Stations d'épuration
TESSy	The European Surveillance System
TSA	Test de sensibilité aux antimicrobiens
UE	Union européenne

Liste des figures

Figure 1 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire au Luxembourg en 2022 **18**

Figure 2 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire dans les pays de l'UE/EEE en 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022) **19**

Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire au Luxembourg, de 2012 à 2022 **20**

Figure 4 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier (toutes délivrances comprises) au Luxembourg en 2022 **21**

Figure 5 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier dans les pays de l'UE/EEE en 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022) **21**

Figure 6 : Evolution de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier (toutes délivrances comprises) au Luxembourg, de 2012 à 2022 **22**

Figure 7 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique dans les centres hospitaliers (hospitalisations complètes) au Luxembourg en 2022 **23**

Figure 8 : Classification AWaRe de la consommation d'antibiotiques dans les pays de l'UE/EEE en 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022) **24**

Figure 9 : Evolution des ventes d'antibiotiques en mg/PCU à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg, de 2012 à 2022 **26**

Figure 10 : Evolution des ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg, selon la classe d'antibiotiques, de 2012 à 2022 (source : Rapport ESVAC sur les tendances des ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg en 2022) **27**

Figure 11 : Ventes d'antibiotiques en mg/PCU dans les pays participants à ESVAC en 2022

Figure 12 : Comparaison des pourcentages de résistance par groupe d'antibiotiques, pour *E. coli* et *K. pneumoniae*, entre 2019 et 2022 **33**

Figure 13 : Répartition par classes d'âge des souches de salmonelles isolées au Luxembourg en 2022 **34**

Figure 14 : Répartition des sérotypes de salmonelles isolées au Luxembourg en 2022 **34**

Figure 15 : Comparaison des pourcentages de résistance des souches de salmonelles isolées en 2020 et 2022 au Luxembourg **35**

Figure 16 : Pourcentage de résistance des salmonelles à l'ampicilline au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024) **36**

Figure 17 : Pourcentage de résistance des salmonelles à la ciprofloxacine au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024) **36**

Figure 18 : Pourcentage de résistance des salmonelles à la tétracycline au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024) **36**

Figure 19 : Répartition par classes d'âge des souches de Campylobacter isolées en 2022 au Luxembourg **37**

Figure 20 : Comparaison des pourcentages de résistance des souches de *C. jejuni* isolées en 2020 et 2022 au Luxembourg et en Europe (UE, Islande, Norvège) **38**

Figure 21 : Pourcentage de résistance des souches de *C. jejuni* à la ciprofloxacine au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024) **38**

Figure 22 : Pourcentage de résistance des souches de *C. jejuni* aux tétracyclines au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024) **38**

Figure 23 : Evolution de la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans les poulets de chair au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2016, 2018 et 2020 **40**

Figure 24 : Evolution de la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans les caeca de porcs au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021 **41**

Figure 25 : Evolution du taux de sensibilité (%) des bactéries commensales indicatrices *E. coli* chez les animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) de 2016-2017 à 2020-2021 **42**

Figure 26 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande de poulet au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2016, 2018 et 2020 **46**

Figure 27 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande bovine au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021 **47**

Figure 28 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande porcine au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021 **47**

Figure 29 : Points de prélèvement des échantillons (monitoring extraordinaire) **53**

Figure 30 : Concentrations des antibiotiques macrolides mesurés lors des campagnes de la liste de vigilance (2016-2020) et des campagnes extraordinaires (2020, 2022) pour l'Alzette à Ettelbruck (échantillons ponctuels) **54**

Figure 31 : Concentrations des antibiotiques macrolides mesurés lors des campagnes de la liste de vigilance (2016-2020) et des campagnes extraordinaires (2020, 2022) pour la Sûre à Erpeldange (échantillons ponctuels) **54**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre total de souches invasives rapportées (n) et proportion de souches résistantes au sein de chaque espèce (%) par classes d'antibiotiques au Luxembourg de 2018 à 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel EARS-Net 2022) **32**

Tableau 2 : Pourcentage de résistance (%) par antibiotique pour les salmonelles isolées au Luxembourg en 2022 **35**

Tableau 3 : Pourcentage de résistance (%) par antibiotique selon l'espèce de *Campylobacter* au Luxembourg en 2022 **37**

Tableau 4 : Résultats des TSA réalisés sur les *C. coli* isolés à partir des caeca de porcs au Luxembourg en 2021 **41**

Tableau 5 : Nombre d'échantillons provenant de bovins au Luxembourg selon le motif d'analyse et l'espèce bactérienne isolée en 2021 et 2022 **42**

Tableau 6 : Nombre d'isolats testés (n) dans le cadre de mammites bovines et proportion de résistances selon l'antibiotique au sein de chaque espèce bactérienne (%) au Luxembourg en 2021 et 2022 **43**

Tableau 7 : Nombre d'isolats d'*E. coli* testés dans le cadre de diarrhée des veaux (n) et proportion de résistances selon l'antibiotique (%) au Luxembourg en 2021 et 2022 **45**

Tableau 8 : Nombre d'échantillons testés (n) selon l'espèce et la matrice au Luxembourg en 2022 **50**

Tableau 9 : Nombre d'échantillons analysés par type d'aliments pour animaux au Luxembourg et résultats en 2022 **51**

Tableau 10 : Antibiotiques analysés dans les eaux de surface par l'AGE sur les différentes périodes de la liste de vigilance **52**

1. Introduction

La résistance aux antimicrobiens (RAM) constitue l'une des plus grandes menaces pour la santé publique en Europe et dans le monde[2]. En juillet 2022, la Commission européenne a classé la RAM parmi les trois menaces sanitaires prioritaires[3]. Les conséquences de ce défi sanitaire croissant sont nombreuses : un allongement des durées d'hospitalisation, une hausse de la mortalité, des impasses thérapeutiques, etc. Le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) estime le nombre de décès résultant d'infections résistantes aux antibiotiques à plus de 35 000 chaque année au sein de l'Union européenne (UE), l'Islande et la Norvège[4].

Dans le cadre du premier Plan National Antibiotiques (PNA) 2018-2022 prolongé jusqu'en 2024, l'objectif de réduire l'émergence, le développement et la transmission des résistances aux antibiotiques au Luxembourg a été fixé selon l'approche mondiale « Une seule santé » (en anglais : One health) d'après laquelle la lutte contre la RAM nécessite un niveau élevé de collaboration entre les secteurs humains, vétérinaires et environnementaux ainsi qu'entre les pays. Cinq axes stratégiques (gouvernance ; prévention, éducation et communication ; traitement et diagnostic ; surveillance ; recherche) ont été développés afin de répondre à l'objectif général du plan. L'axe surveillance du PNA consiste à surveiller au niveau national la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance en santé humaine et animale. En effet, il est important d'avoir des données fiables et comparables d'année en année afin d'adapter les actions de santé publique. Cela permettrait également de définir au niveau national des indicateurs avec des objectifs chiffrés qui s'aligneraient aux objectifs de la recommandation du Conseil de l'UE de juin 2023 relative au renforcement des actions visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé »[5]. Cette recommandation définit entre autres des objectifs en matière de consommation d'antimicrobiens et de résistance aux antimicrobiens en santé humaine à atteindre d'ici 2030 à partir de l'année de référence 2019. Elle rappelle aussi l'obligation récente des États membres à recueillir les données sur le volume des ventes de médicaments vétérinaires antimicrobiens et sur l'utilisation des médicaments antimicrobiens par espèce animale.

Ce rapport technique permet d'avoir un état des lieux de la situation actuelle au Luxembourg en compilant les principaux résultats nationaux sur la thématique pour l'année 2022 (sauf exceptions mentionnées dans le texte) et en indiquant les rapports européens détaillant ces résultats. Il s'agit du premier rapport de surveillance qui sera mis à jour chaque année. Le lecteur trouvera dans cette première édition à vocation descriptive les dernières données de consommation d'antibiotiques et de résistance aux antibiotiques en santé humaine et animale, les données sur la présence de bactéries et de résistances bactériennes dans la viande, les données sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires, dans les aliments pour animaux et dans les eaux de surface. Chaque partie comprend des détails sur le contexte y compris le cadre légal quand il existe, la méthodologie de collecte de données et les résultats les plus récents mis dans le contexte européen et comparés aux résultats historiques.

2 Antimicrobial resistance (who.int)
3 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)
4 https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6951
5 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)

2. Consommation d'antibiotiques

2.1. Santé humaine

a) Contexte

Le Luxembourg transmet chaque année, et ce depuis 1997, ses données de consommation antimicrobienne humaine au réseau européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net)[6] de l'ECDC.

ESAC-Net collecte et analyse chaque année les données de consommation humaine d'antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux et antifongiques) en milieux communautaire (secteur de ville) et hospitalier dans les pays de l'UE et de l'Espace économique européen (EEE). Les données collectées permettent de fournir aux pays participants des indicateurs sur leur consommation antimicrobienne dans l'objectif de surveiller cette consommation, de promouvoir un usage prudent des antimicrobiens et de lutter contre la RAM. Elles sont publiées dans un rapport annuel[7] et présentées dans un tableau de bord interactif dédié[8].

C'est uniquement la consommation des « antibiotiques à usage systémique » correspondant à la catégorie J01 de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)[9] qui est détaillée par la suite. La liste complète des antibiotiques avec leurs codes ATC se trouve à l'annexe 3.

b) Méthodologie

Pour le milieu communautaire, les données de consommation proviennent des données de remboursement des antibiotiques pris en charge par la Caisse Nationale de Santé (CNS) et délivrés dans les officines ouvertes au public. Elles sont transmises par l'Inspection générale de la sécurité sociale (IGSS). La population cible est la population résidente au Luxembourg et affiliée auprès de la CNS, qui représente environ 90% de la population résidente totale au Luxembourg en 2022[10]. Les consommations sont calculées en Doses définies journalières (DDJ)[11]/1000 habitants/jour.

Pour le milieu hospitalier, les données de consommation sont fournies par les pharmacies hospitalières du pays. Les données de consommation envoyées à ESAC-Net concernent tous les types de délivrances (hospitalisations, services ambulatoires, rétrocessions, etc.) par les pharmacies hospitalières et sont calculées en DDJ/1000 habitants/jour. La population cible est dans ce cas la population résidente au Luxembourg (population à mi-année).

Le Service épidémiologie et statistique de la Direction de la santé traite les données collectées et les transmet chaque année à l'ECDC (ESAC-Net) de manière standardisée par voie électronique sécurisée via la plateforme technique de l'ECDC, TESSy (The European Surveillance System).

Afin d'avoir une vue spécifique sur la consommation hospitalière proprement dite, les consommations lors d'hospitalisations complètes (au moins une nuit passée à l'hôpital) dans les quatre centres hospitaliers du pays (Centre Hospitalier du Nord (CHdN), Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM) et Hôpitaux Robert Schuman (HRS) sont aussi présentées dans ce rapport en DDJ/1000 journées d'hospitalisation (JH). Le nombre de JH est fourni par les pharmaciens hospitaliers.

c) Résultats

Milieu communautaire

En milieu communautaire, la consommation humaine d'antibiotiques à usage systémique en 2022 au Luxembourg est estimée à 17,6 DDJ/1000 habitants/jour et se situe au-dessous de la

6 About ESAC-Net (europa.eu)

7 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023

8 Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net) (europa.eu)

9 Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) : système de classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui répartit les substances actives dans différents groupes à plusieurs niveaux selon l'organe ou le système sur lequel elles agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. WHOCC - Home

10 Population résidente au Luxembourg en 2022 LUSTAT Data Explorer • Population totale, luxembourgeoise et étrangère, de résidence habituelle au Luxembourg selon le sexe (statec.lu)

Population protégée résidente au Luxembourg en 2022 Rapport quadripartite - situation financière (gouvernement.lu)

11 Dose définie journalière (DDJ) : dose quotidienne moyenne d'entretien supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. WHOCC - Definition and general considerations

moyenne des pays participants (17,8 DDJ/1000 habitants/jour). La répartition de la consommation selon le groupe d'antibiotiques correspondant au niveau 3 de la classification ATC est détaillée dans la figure 1. La liste complète des antibiotiques avec leurs codes ATC se trouve à l'annexe 3. La figure 2 extraite du rapport ESAC-Net[12] permet de situer le Luxembourg par rapport aux autres pays européens et la figure 3 illustre l'évolution de la consommation de 2012 à 2022. Pour plus de détails, consulter le rapport épidémiologique annuel[12] et les tableaux de bord de ESAC-Net[13].

L'antibiotique le plus prescrit en 2022 reste comme les années précédentes l'association amoxicilline/acide clavulanique (4,36 DDJ/1000 habitants/jour soit 24,72%), suivie par l'amoxicilline (3,34 DDJ/1000 habitants/jour soit 18,93%) et le céfuroxime (1,96 DDJ/1000 habitants/jour soit 11,11%). Le groupe des « quinolones antibactériennes (J01M) » ne comprend que des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine) et représente 7,65% de la consommation communautaire totale au Luxembourg (1,35 DDJ/1000 habitants/jour).

La consommation d'antibiotiques en 2022 a augmenté de 20,5% par rapport à 2021. Cette augmentation n'est cependant pas propre au Luxembourg. En effet, en 2020 et 2021, la consommation d'antibiotiques en milieu communautaire avait significativement diminué dans la plupart des pays européens à la suite des différentes mesures prises pour faire face à la pandémie COVID-19 (confinement, port du masque, hygiène des mains, utilisation de gel hydro-alcoolique, etc.)[14] mais un rebond est observé en 2022[15]. Au Luxembourg, la consommation reste néanmoins inférieure à celle de 2019. Il est à noter que la comparaison entre 2019 et 2020 est à effectuer avec prudence car le processus de traitement des données a changé en 2020.

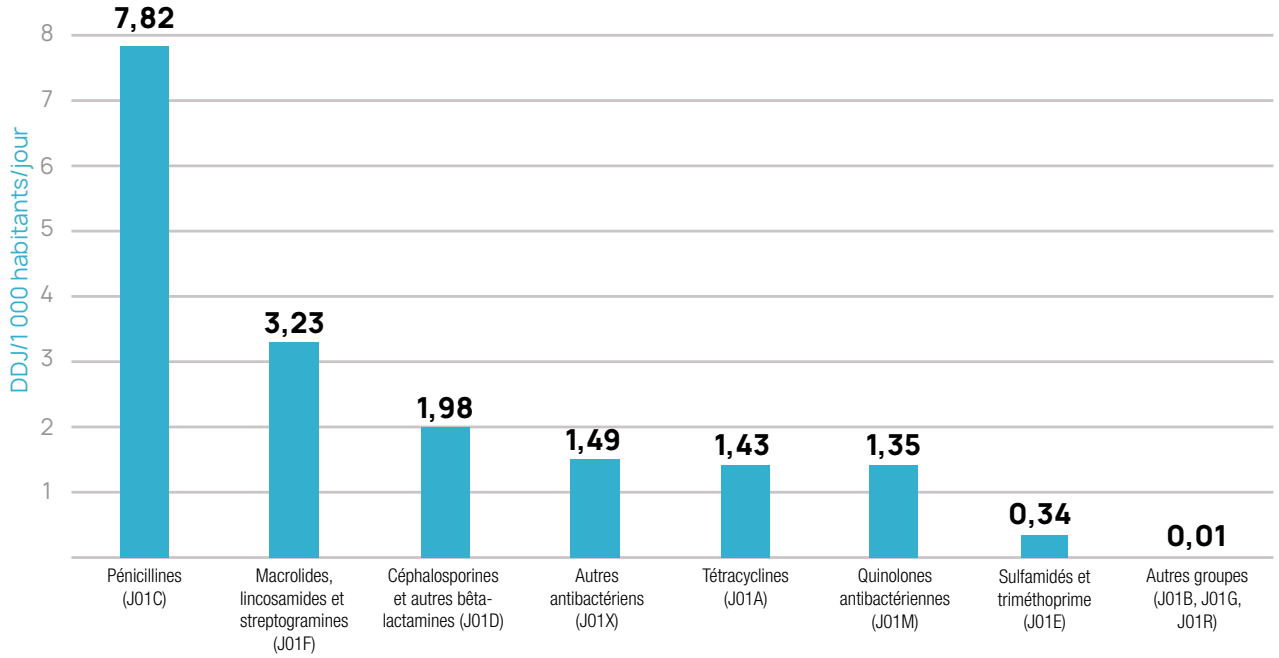


Figure 1 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire au Luxembourg en 2022

12 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023

13 Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net) (europa.eu)

14 Högberg Liselotte Diaz, Vlahović-Palčevski Vera, Pereira Cátia, Weist Klaus, Monnet Dominique L, ESAC-Net study group. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. Euro Surveill. 2021;26(46):pii=2101020. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2101020

15 Ventura-Gabarró Cèlia, Leung Vivian H, Vlahović-Palčevski Vera, Machowska Anna, Monnet Dominique L, Högberg Liselotte Diaz, ESAC-Net study group. Rebound in community antibiotic consumption after the observed decrease during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2022. Euro Surveill. 2023;28(46):pii=2300604. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.46.2300604

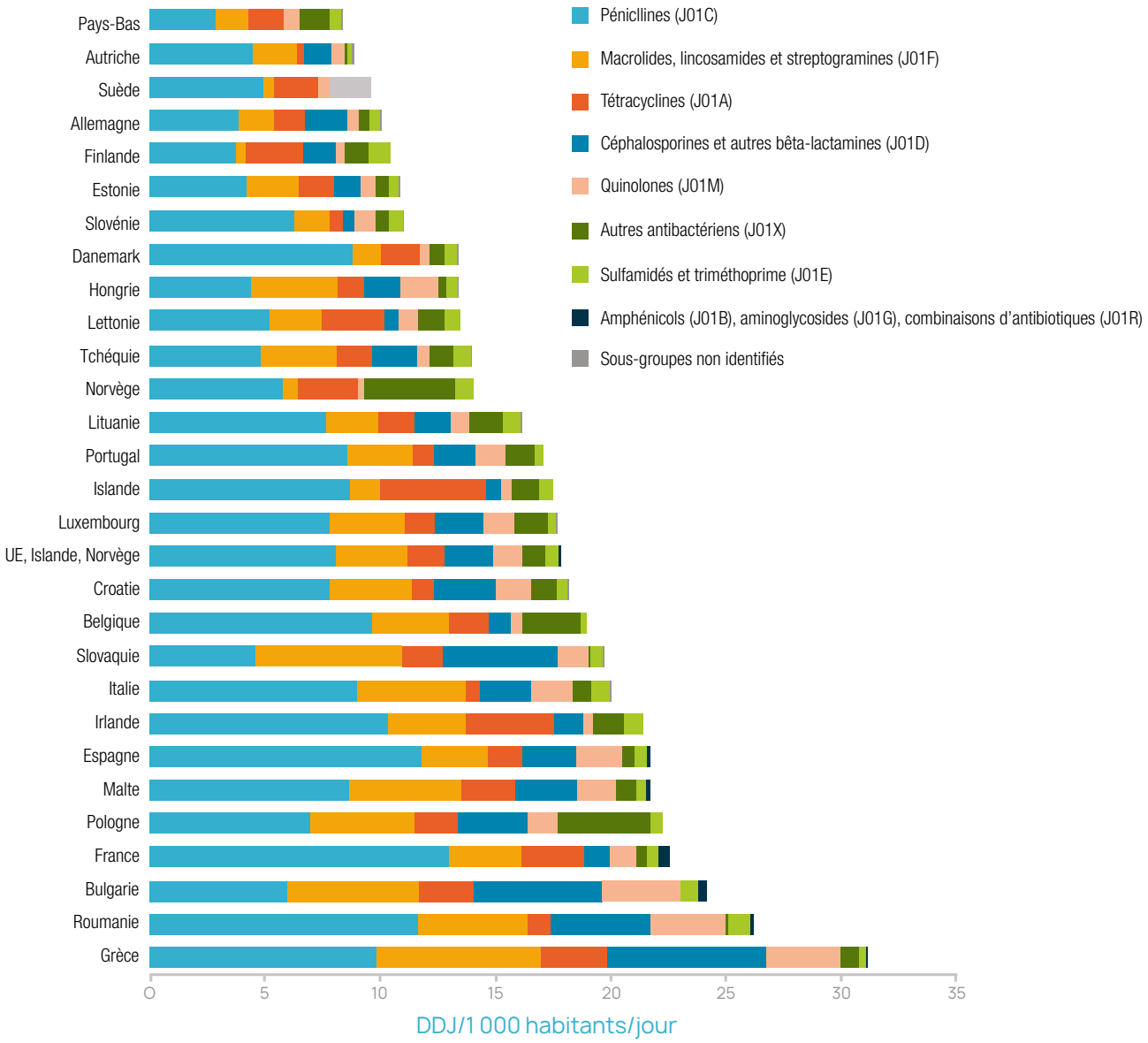


Figure 2 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire dans les pays de l'UE/EEE en 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022)

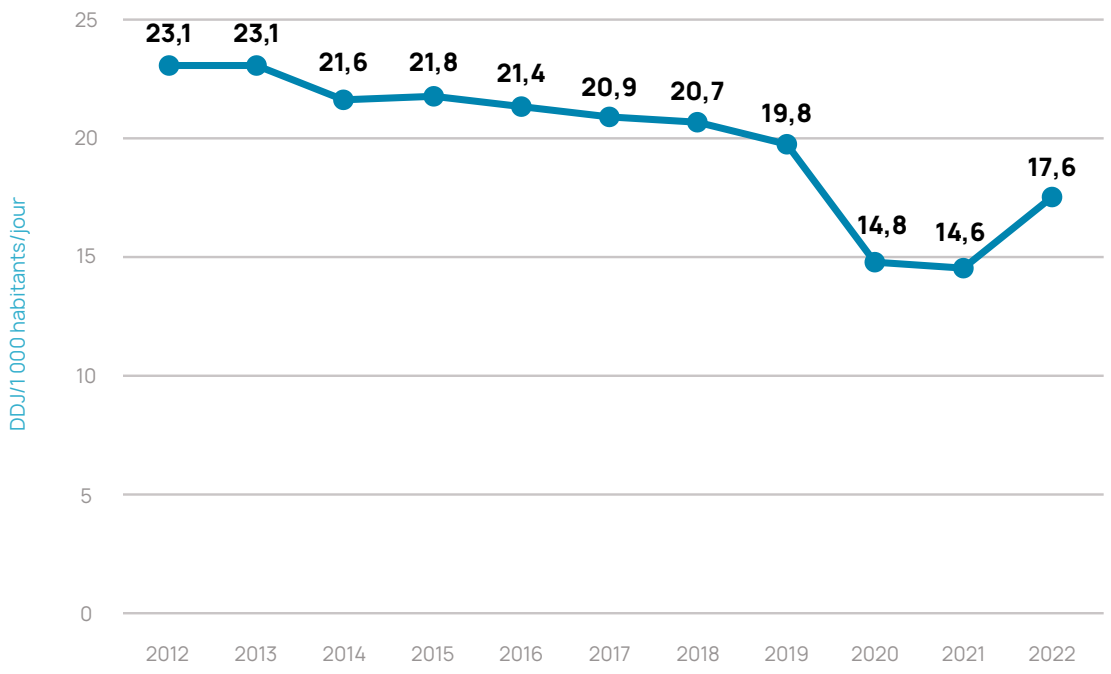


Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu communautaire au Luxembourg, de 2012 à 2022

Milieu hospitalier

En milieu hospitalier, la consommation d'antibiotiques à usage systémique en 2022 est estimée au Luxembourg à 1,41 DDJ/1000 habitants/jour et se situe en-dessous de la moyenne des pays participants (1,60 DDJ/1000 habitants/jour). La répartition de la consommation selon le groupe d'antibiotiques correspondant au niveau 3 de la classification ATC est détaillée dans la figure 4. La figure 5 extraite du rapport ESAC-Net[16] permet de situer le Luxembourg par rapport aux autres pays européens et la figure 6 illustre l'évolution de la consommation de 2012 à 2022. Pour plus de détails, consulter le rapport épidémiologique annuel[16] et les tableaux de bord de ESAC-Net[17].

L'antibiotique le plus délivré en milieu hospitalier en 2022 reste comme les années précédentes l'association amoxicilline/acide clavulanique (0,33 DDJ/1000 habitants/jour soit 23,40% de la consommation hospitalière totale d'antibiotiques), suivie par la ceftriaxone (0,12 DDJ/1000 habitants/jour soit 8,51%) et le céfuroxime (0,11 DDJ/1000 habitants/jour soit 7,80%). Le groupe des « quinolones antibactériennes (J01M) » ne comprend que des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine et norfloxacine) et représente 9,21% de la consommation hospitalière totale au Luxembourg (0,13 DDJ/1000 habitants/jour).

La consommation d'antibiotiques en 2022 a augmenté de 10,2% par rapport à 2021 mais la comparaison entre années est à effectuer avec prudence car le processus de traitement des données a changé en 2020, et en 2022 les données collectées ont été standardisées entre les différents hôpitaux ce qui n'était pas le cas auparavant. D'autre part, la consommation hospitalière calculée en DDJ/1000 habitants/jour est légèrement surestimée au Luxembourg car il n'est pas possible d'en exclure les consommations des non-résidents (d'après la carte sanitaire, 8% des séjours hospitaliers sont des séjours de non-résidents en 2019[18]).

16 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023
17 Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net) (europa.eu)
18 carte-sanitaire-2021-document-principal (3).pdf

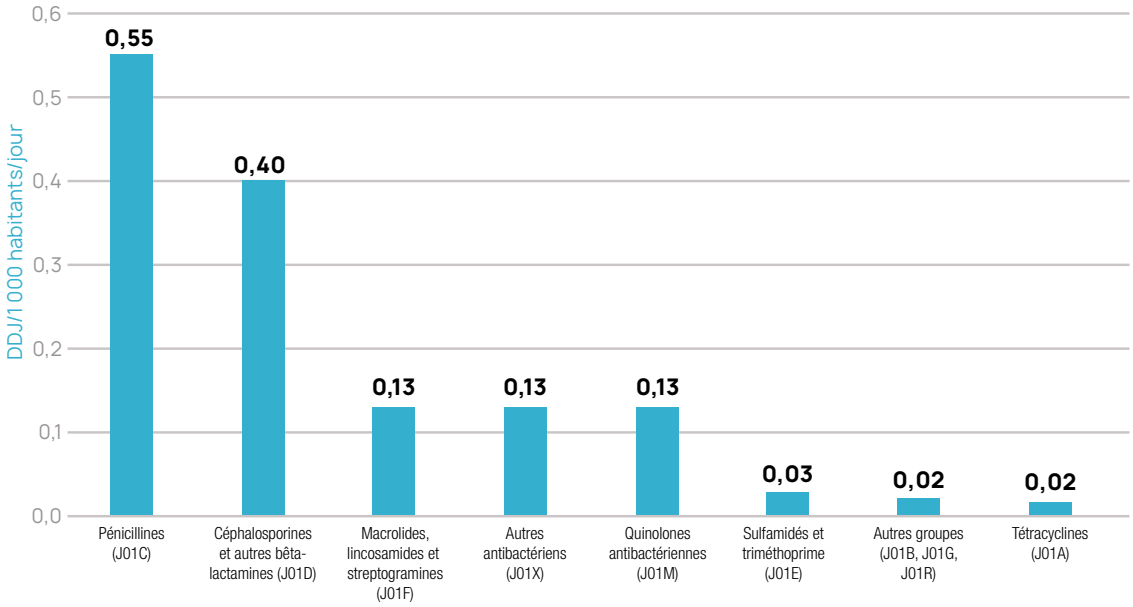


Figure 4 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier (toutes délivrances comprises) au Luxembourg en 2022

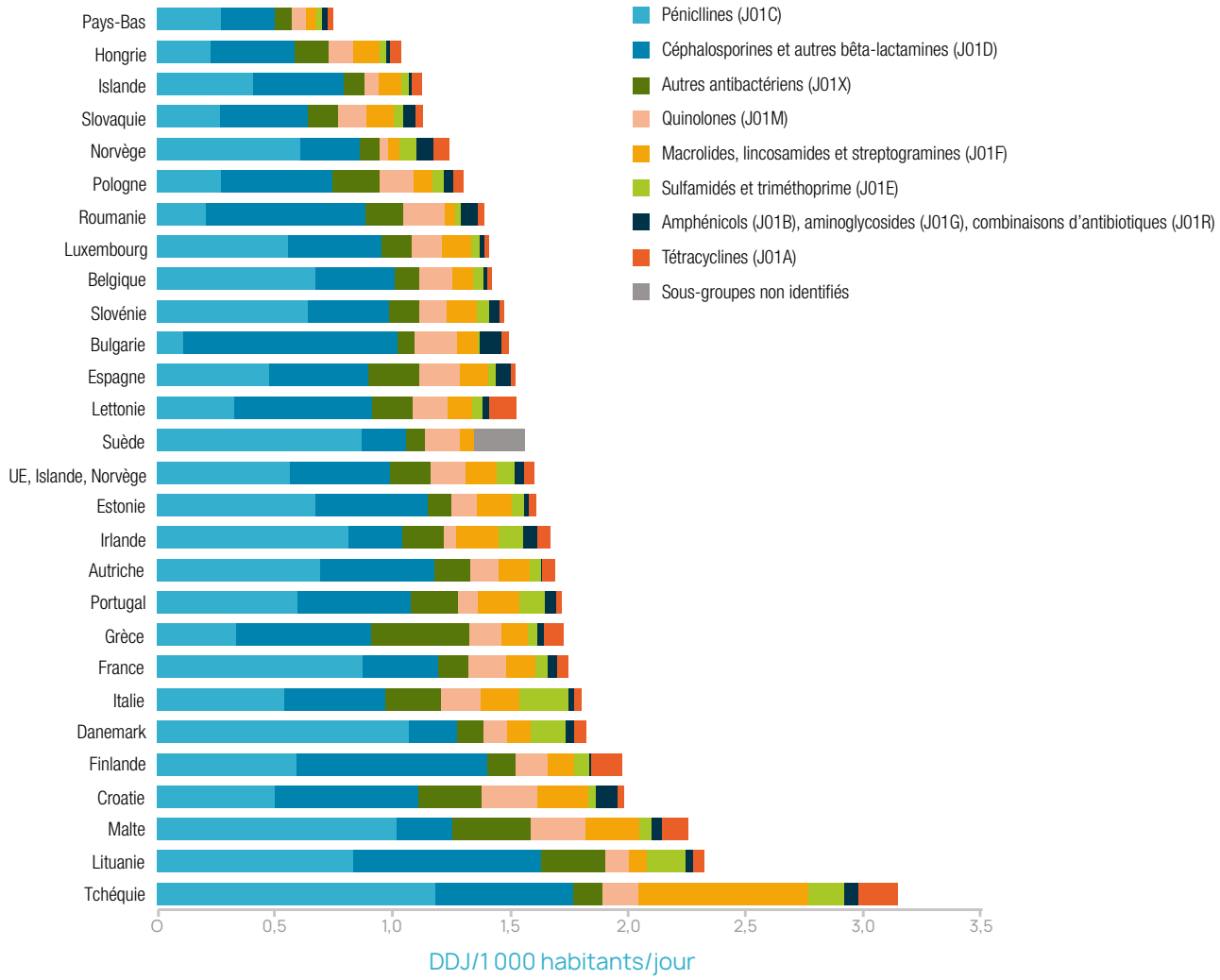


Figure 5 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier dans les pays de l'UE/EEE en 2022
(Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022)

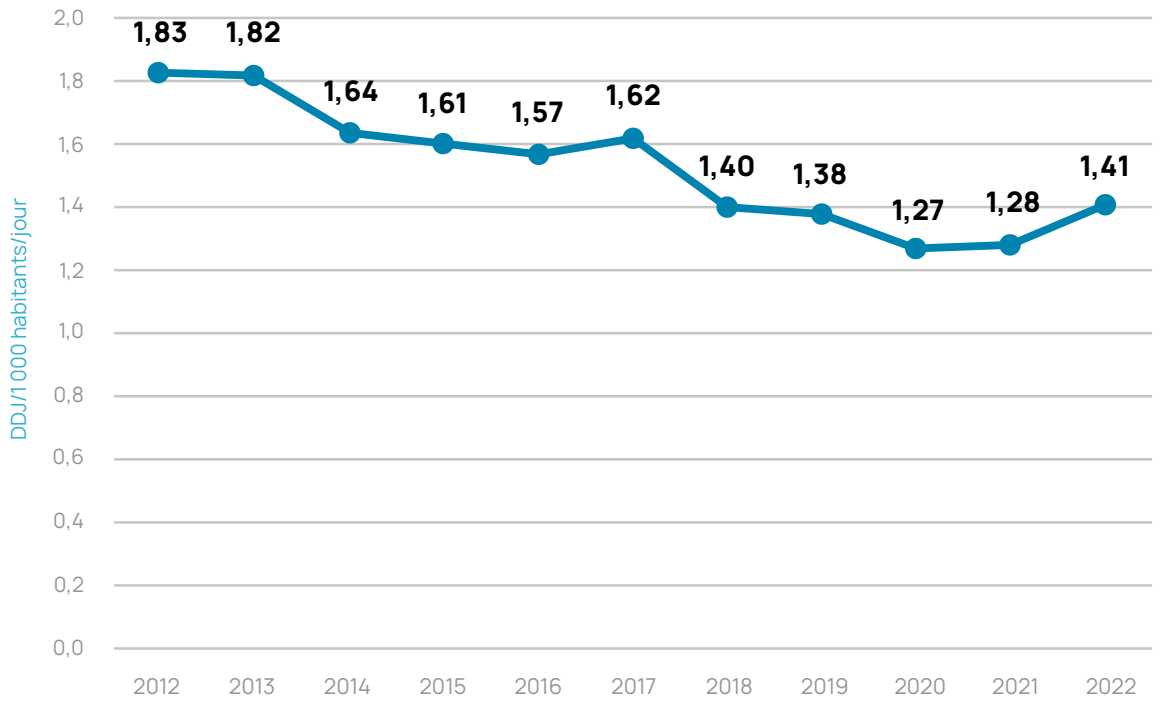


Figure 6 : Evolution de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en milieu hospitalier (toutes délivrances comprises) au Luxembourg, de 2012 à 2022

En plus des données fournies à ESAC-Net, la consommation hospitalière a été calculée en DDJ/1000 JH, en ne considérant que les délivrances lors des hospitalisations complètes dans les quatre centres hospitaliers du pays (CHdN, CHL, CHEM, HRS). En 2022, la consommation est de 467,9 DDJ/1000 JH au Luxembourg. Le détail par groupe d'antibiotiques (niveau 3 selon le système de classification ATC) se trouve dans la figure 7. Cette consommation n'avait jamais été estimée au niveau national avant 2022. A titre indicatif, en Belgique, la consommation hospitalière d'antibiotiques à usage systémique (classe ATC J01) dans les hôpitaux aigus, tous services confondus (unités de psychiatrie exclues), est de 472,7 DDJ/1000 JH en 2022[19]. En France, en 2021 (données disponibles les plus récentes), la consommation des antibiotiques à usage systémique ainsi que de la rifampicine, des imidazolés per os (voie orale) et de la fidaxomicine dans les centres hospitaliers universitaires est de 432 DDJ/1000 JH[20]. Les chiffres de la Belgique et de la France sont mentionnés à titre indicatif et ne peuvent en aucun cas être utilisés à des fins de comparaisons puisque la consommation d'antibiotiques varie fortement selon l'activité hospitalière, et la méthodologie diffère d'un pays à l'autre.

L'antibiotique le plus délivré chez les patients hospitalisés en 2022 est l'association amoxicilline/acide clavulanique (102,7 DDJ/1000 JH soit 22,50% de la consommation hospitalière totale d'antibiotiques), suivie par la ceftriaxone (43,2 DDJ/1000 JH soit 9,47%) et le céfuroxime (40,20 DDJ/1000 JH soit 8,80%). Le groupe des « quinolones antibactériennes (J01M) » ne comprend que des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine) et représente 8,82% de la consommation hospitalière (41,29 DDJ/1000 JH) au Luxembourg.

19 Product consumption evolution | Healthstat.be

20 Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2021. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 108 p. www.santepubliquefrance.fr

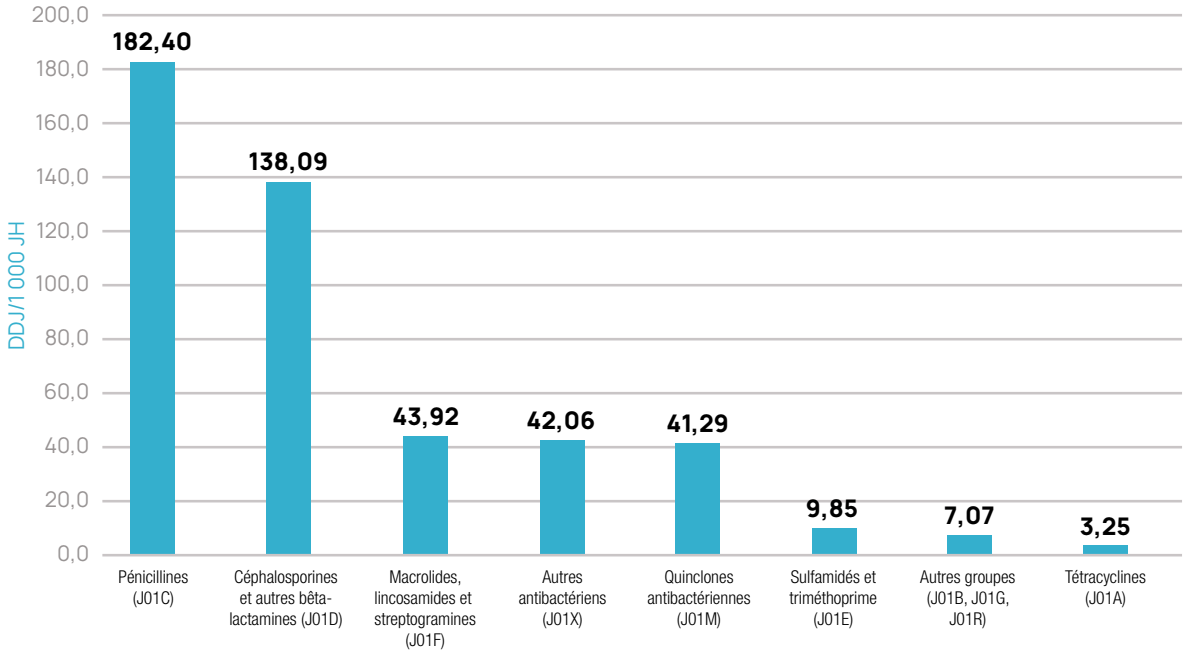


Figure 7 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique dans les centres hospitaliers (hospitalisations complètes) au Luxembourg en 2022

Classification AWaRe

La classification AWaRe[21] de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) répartit la majorité des antibiotiques en trois groupes, certains antibiotiques n'étant pas encore classés :

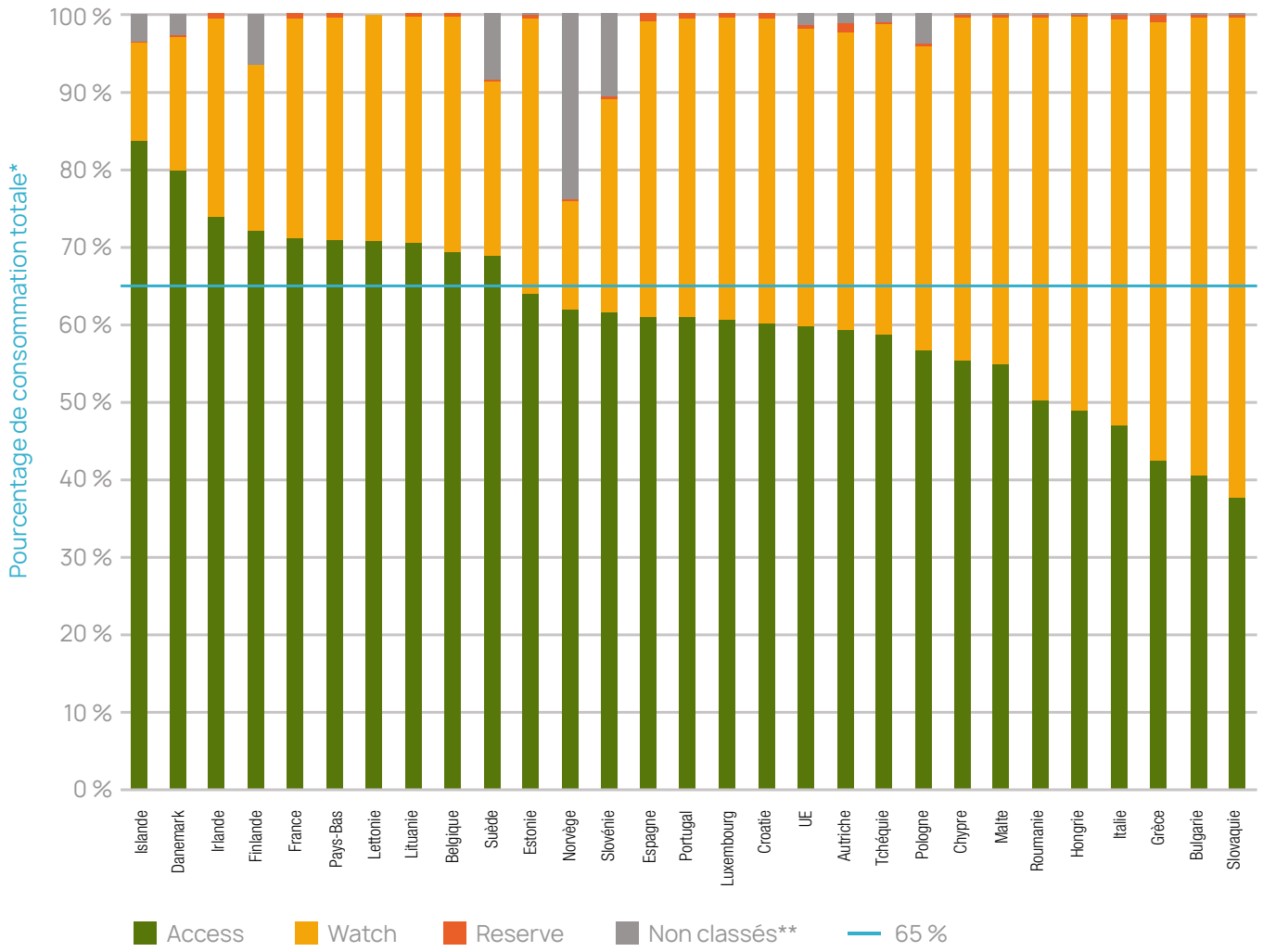
- Access : antibiotiques dont l'accessibilité est essentielle, destinés à être utilisés comme thérapie de premier et de second choix ;

- Watch : principalement antibiotiques à large spectre destinés à être utilisés pour des indications spécifiques (potentiel plus élevé à induire le développement d'une résistance ou rapport risque/efficacité défavorable) ;

- Reserve : antibiotiques de dernier recours, à utiliser si les autres antibiotiques n'ont plus d'effet.

Selon l'OMS, les antibiotiques du groupe Access doivent constituer au moins 60% de la consommation nationale totale en 2023 alors que l'objectif recommandé par le Conseil de l'UE est d'au moins 65% d'ici à 2030[22]. Au Luxembourg, 60,8% des antibiotiques délivrés (consommation totale) sont des antibiotiques du groupe Access en 2022 (figure 8 extraite du rapport ESAC-Net[23]).

21 Home AWaRe (adoptaware.org)
22 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)
23 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023



* en plus des antibiotiques à usage systémique, sont inclus dans cette analyse les antimicrobiens suivants : néomycine, streptomycine, polymixine B, kanamycine, vancomycine, colistine, rifaximine, fidaxomicine, rifamycine, rifampicine, rifabutine, métronidazole, tinidazole, ornidazole et secnidazole.
** principalement benzathine phénoxyméthylpénicilline, combinaisons de benzylpénicillines / procaïne-benzylpénicillines / benzathine-benzylpénicillines et méthénamine.

Figure 8 : Classification AWaRe de la consommation d'antibiotiques dans les pays de l'UE/EEE en 2022
(Source : Rapport épidémiologique annuel ESAC-Net 2022)

2.2. Santé animale

a) Contexte

Dans le cadre du projet sur la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens vétérinaires (ESVAC) qui a débuté en 2009 et s'est clôturé en 2023, le Luxembourg a transmis chaque année, depuis 2012, ses données sur les volumes de ventes d'antimicrobiens à l'Agence européenne du médicament (EMA en anglais European medicines agency). Les données de ventes sont publiées dans un rapport annuel[24] et présentées dans un tableau de bord dédié[25]. Ce sont uniquement les données concernant les antibiotiques qui sont détaillées par la suite.

Depuis 2023, le Luxembourg transmet aussi ses données d'utilisation des antimicrobiens, en application du **Règlement délégué (UE) 2021/578[26] de la Commission du 29 janvier 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences relatives à la collecte de données sur le volume des ventes de médicaments antimicrobiens et sur l'utilisation de ceux-ci chez l'animal**. Les données d'utilisation des antibiotiques vétérinaires sont collectées par les vétérinaires pour les comptes de détenteurs d'animaux, selon le Règlement grand-ducal du 23 décembre 2022[27] modifiant le Règlement grand-ducal modifié du 15 janvier 1993 relatif à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Les données d'utilisation des antimicrobiens ne sont pas encore disponibles et ne sont pas détaillées dans ce rapport.

Toutes les données collectées permettent de suivre les tendances en termes de ventes et d'utilisation par catégorie d'antimicrobiens/classe d'antibiotiques, par espèce animale, et par forme pharmaceutique, et ainsi d'identifier les facteurs de risque contribuant au développement et à la propagation de résistances aux antimicrobiens chez les animaux.

b) Méthodologie

Les données sont collectées de manière standardisée selon un protocole développé par l'EMA et en respectant le cadre réglementaire mentionné dans la partie « Contexte » ci-dessus.

Dans le cadre du projet ESVAC, les données de ventes d'antibiotiques vétérinaires au Luxembourg proviennent des grossistes du pays. Elles concernent les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie. Les données sur la population animale (nombre d'animaux élevés et abattus par catégorie chaque année) au Luxembourg sont fournies par l'EMA et vérifiées/ajustées par l'Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire (ALVA). Les résultats concernant les données de ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires sont fournis en milligrammes (mg) d'antibiotiques par kilogramme de poids vif (Population Correction Unit ou PCU[28]) et en tonnes de principe actif. Les résultats concernant les données de ventes d'antibiotiques à destination des animaux de compagnie sont fournis en tonnes de principe actif. L'EMA considère les comprimés comme étant une forme galénique principalement à destination des animaux de compagnie, et de ce fait, les ventes de comprimés constituent un proxy permettant d'estimer les ventes à destination des animaux de compagnie.

La Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé traite les données collectées et les transmet chaque année au projet ESVAC par voie électronique sécurisée via la plateforme technique de l'EMA « ESVAC Web data collection ».

Dans le cadre du Règlement délégué (UE) 2021/578, les données d'utilisation des antibiotiques vétérinaires correspondent aux quantités prescrites et utilisées chez les animaux producteurs de denrées alimentaires dans le pays. Elles proviennent des vétérinaires ainsi que des registres d'élevage contenant le détail des traitements des animaux détenus. Ces données ont commencé à être collectées en 2023 et les résultats ne figurent donc pas dans ce rapport.

c) Résultats

En 2022, les ventes d'antibiotiques au Luxembourg représentent un total de 1,4 tonnes de principe actif. Un peu plus de 9% (0,13 tonnes) est sous forme de comprimés à destination des animaux de compagnie (les comprimés sont presque exclusivement utilisés chez les animaux de compagnie), et le reste, soit 1,3 tonnes (90,7%), sous d'autres formes, à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires.

Les ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires représentent 25,1 mg/PCU en 2022. Elles sont en constante diminution depuis 2013. En effet, elles ont diminué de 7,4% par rapport à 2021 et de 51,8% par rapport à 2013 (figures 9 et 10). La figure 10 extraite du rapport ESVAC produit par l'EMA sur les tendances des ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg[29] détaille l'évolution des ventes par classe d'antibiotiques de 2012 à 2022. D'après cette figure,

24 European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2022' (EMA/299538/2023)

25 Oracle BI Interactive Dashboards - Annual Report (europa.eu)

26 http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/578/oj

27 Règlement grand-ducal du 23 décembre 2022 modif... - Legilux (public.lu)

28 Population Correction Unit (PCU) : unité théorique de mesure développée par l'EMA. Elle prend en compte la population animale d'un pays sur une année (statistiques nationales), ainsi que le poids standard estimé pour chaque espèce particulière au moment du traitement avec des antibiotiques Conférence PNA 2023 (public.lu)

29 Luxembourg - Sales trends (mg/PCU) of antibiotic VMPs for food-producing animals (europa.eu)

les trois classes d'antibiotiques les plus vendues en 2022 sont les pénicillines (26,4% des ventes), les tétracyclines (20% des ventes) et les sulfamidés (18% des ventes). Il est à noter que les fluoroquinolones sont les seules quinolones qui sont vendues au Luxembourg depuis 2017.

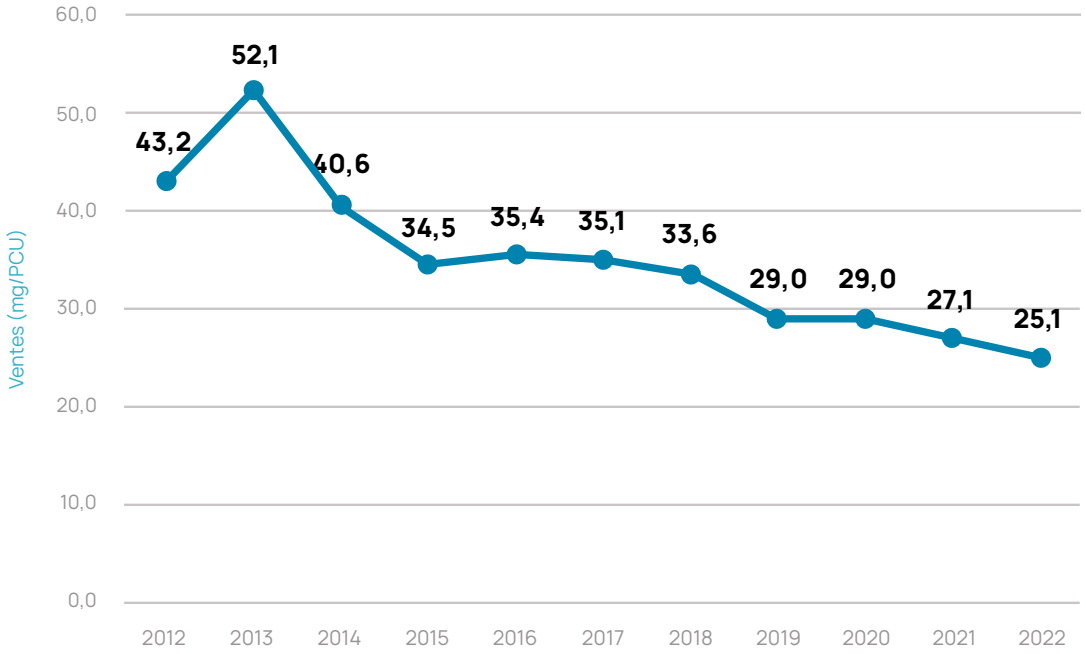


Figure 9 : Evolution des ventes d'antibiotiques en mg/PCU à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg, de 2012 à 2022

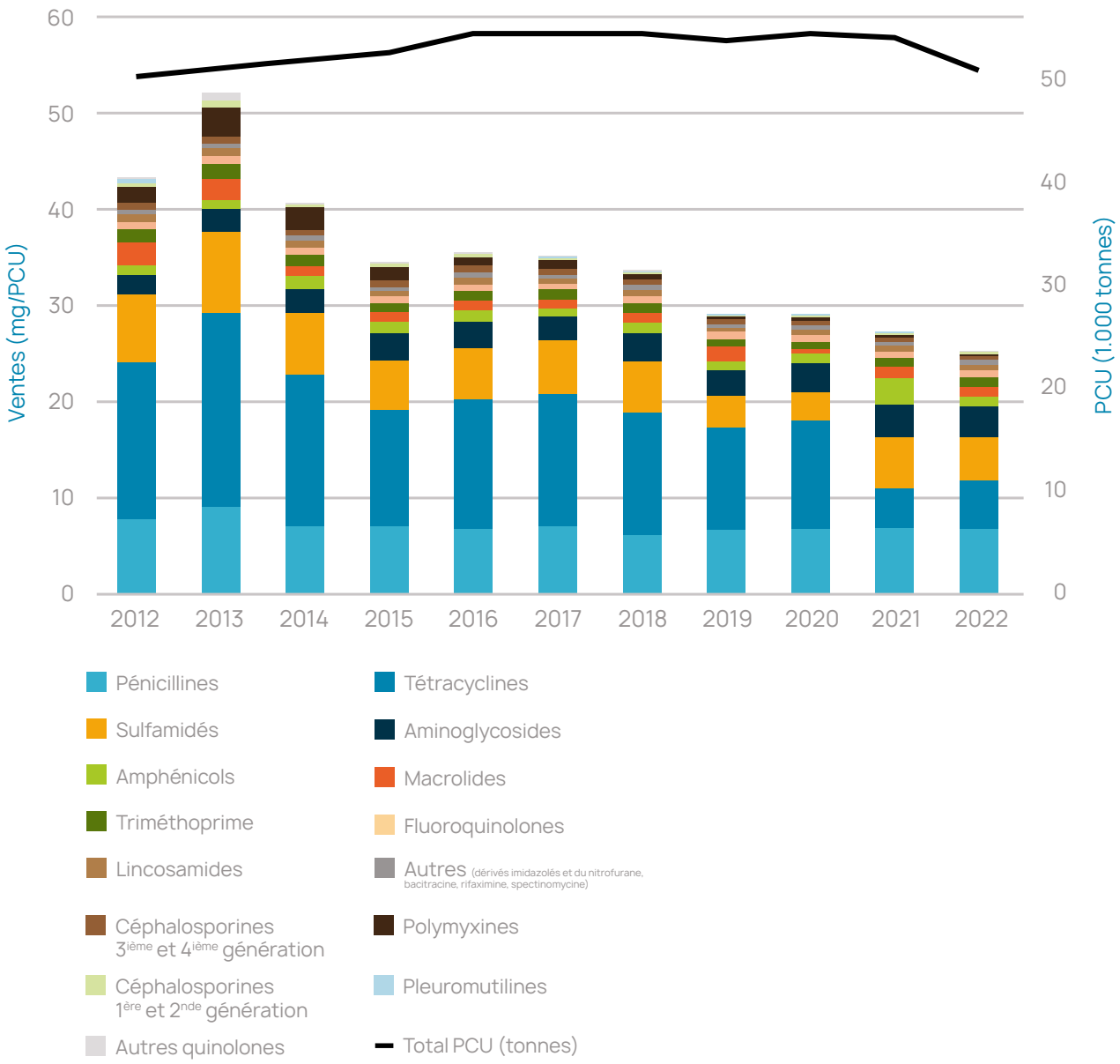


Figure 10 : Evolution des ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg de 2012 à 2022 (source : Rapport ESVAC sur les tendances des ventes d'antibiotiques à destination des animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg en 2022)

Le Luxembourg est le 6ème pays avec les ventes (en mg/PCU) les plus faibles parmi les pays participants au projet ESVAC (Figure 11). A noter que ces chiffres concernent les ventes d'antibiotiques sur le territoire national mais ne reflètent pas les quantités réellement dispensées au Luxembourg. En effet, les antibiotiques achetés à l'étranger et dispensés au Luxembourg par les vétérinaires frontaliers exerçant au Luxembourg sont exclus de ces chiffres. C'est pourquoi les données d'utilisation des antibiotiques vétérinaires, dont la collecte a débuté en 2023, sont d'une grande importance car elles présenteront de manière plus précise la consommation réelle de ces antibiotiques au Luxembourg.

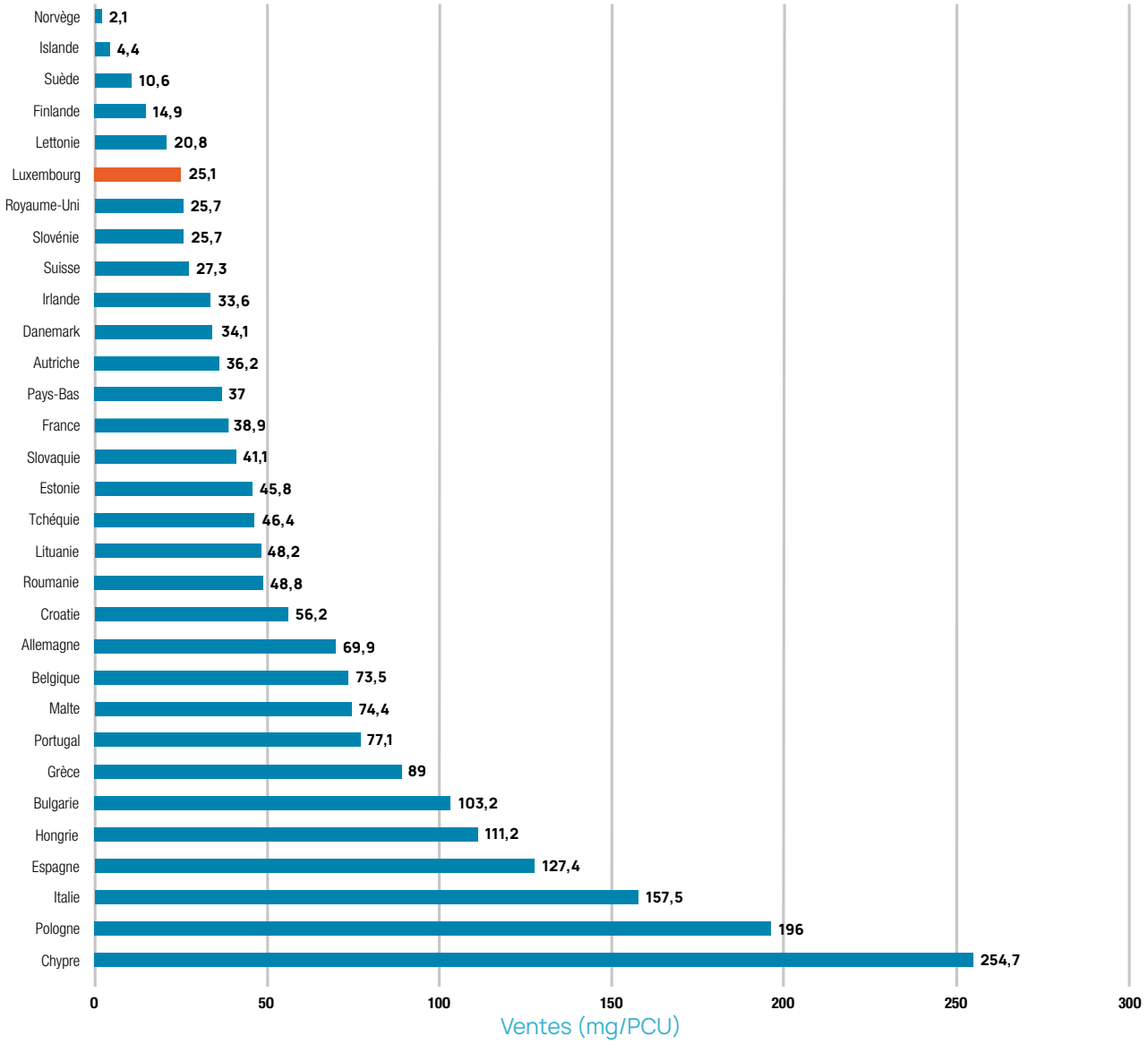
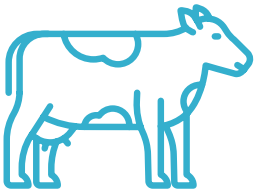


Figure 11 : Ventes d'antibiotiques en mg/PCU dans les pays participants à ESVAC en 2022

Les antibiotiques sous forme de comprimés, à destination des animaux de compagnie, constituent 9,3% du total des ventes au Luxembourg et sont en grande majorité des pénicillines (environ 65% des ventes), suivies par les céphalosporines de première (C1G) et deuxième (C2G) génération (environ 12% des ventes) et les sulfamidés (moins de 10% des ventes).



3. Résistance aux antibiotiques

3.1. Santé humaine

a) Contexte

Le Luxembourg transmet chaque année ses données sur la résistance aux antibiotiques en santé humaine au réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-Net)[30] et au réseau européen sur les maladies et les zoonoses d'origine alimentaire et hydrique (FWD-Net)[31] de l'ECDC.

EARS-Net collecte et analyse chaque année les données sur huit bactéries pathogènes invasives isolées d'hémoculture ou de prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) dans les pays de l'UE/EEE : *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter species* (*Acinetobacter spp*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) et *Enterococcus faecium* (*E. faecium*).

FWD-Net collecte et analyse chaque année les données sur les bactéries pathogènes entériques *Campylobacter* et *Salmonella* dans les pays de l'UE/EEE.

Les données collectées jouent un rôle important de sensibilisation au bon usage des antibiotiques et à la lutte contre l'antibiorésistance. Elles sont publiées dans des rapports[32,33] et présentées dans un tableau de bord de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)[34] ainsi que dans l'Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC[35].

b) Méthodologie

Surveillance de l'antibiorésistance dans les prélèvements invasifs (EARS-Net)

Les données du Luxembourg proviennent des laboratoires des quatre centres hospitaliers du pays (CHdN, CHL, CHEM, HRS). Les hospitalisations complètes aussi bien que les hospitalisations de jour et les unités de consultations et de soins ambulatoires sont concernées. Seuls les prélèvements de type hémocultures et LCR, positifs à l'un des huit pathogènes surveillés, sont sélectionnés. Des antibiogrammes sont ensuite réalisés sur ces prélèvements.

Les règles de dédoublonnage appliquées sont celles de l'ECDC : pour la même année, deux échantillons d'un même patient avec le même germe, la même origine de prélèvement et le même profil de résistance sont considérés comme des doublons.

La liste de couples 'germes-antibiotiques' faisant l'objet d'une surveillance régulière est communiquée chaque année par l'ECDC avant la collecte des données.

Au Luxembourg, tous les laboratoires utilisent le référentiel du European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)[36] permettant une grande homogénéité des données et l'agrégation des résultats des différents laboratoires.

Chaque laboratoire envoie ses données avec les résultats déjà expertisés des antibiogrammes au Laboratoire national de santé (LNS) qui centralise les données et les transmet à l'ECDC (EARS-Net) de manière standardisée par voie électronique sécurisée via TESSy.

30 European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (europa.eu)
31 European Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network (FWD-Net) (europa.eu)
32 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023
33 EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). (2023). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. EFSA Journal, 21(12), e8442. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442
34 Antimicrobial resistance in Europe (europa.eu)
35 Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)
36 eucast: EUCAST

Surveillance des maladies et zoonoses d'origine alimentaire et hydrique (FWD-Net)

Les bactéries surveillées sont *Salmonella* (excepté *Salmonella Typhi*) et *Campylobacter* car elles sont à l'origine du plus grand nombre de cas de gastro-entérites bactériennes chaque année. Les données proviennent de tous les laboratoires de biologie clinique du Luxembourg (laboratoires des quatre centres hospitaliers et les trois laboratoires privés : Ketterthill, Laboratoires réunis et Bionext). Les souches de *Salmonella* et de *Campylobacter* isolées sont transmises au LNS qui réalise le sérotypage complet des *Salmonella*, l'identification d'espèce pour les *Campylobacter*, et les antibiogrammes pour les deux genres bactériens.

Le sérotypage des *Salmonella* est réalisé selon la méthode de référence par agglutination sur lame avec des antisérums spécifiques et détermination du sérotype à l'aide du schéma de Kaufmann-White-LeMinor. L'identification des *Campylobacter* est faite par spectrométrie de masse Maldi-Tof (Bruker). Les antibiogrammes sont réalisés par la méthode de référence de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton, selon les recommandations d'EUCAST. Toutes ces méthodes sont accréditées au LNS par l'Office Luxembourgeois d'Accréditation et de Surveillance (OLAS).

Le choix des antibiotiques à tester correspond aux listes présentées aux annexes 1 & 2 du « EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human Salmonella and Campylobacter isolates » 2016[37] de l'ECDC.

Le LNS transmet les données à l'ECDC (FWD-Net) par voie électronique de manière standardisée et sécurisée via TESSy.

c) Résultats

Surveillance de l'antibiorésistance dans les prélèvements invasifs (EARS-Net)

Au Luxembourg, en 2022, 1080 cas d'infections invasives (à *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis* et *E. faecium*) ont été signalés par les quatre centres hospitaliers, soit une augmentation de 25,3% par rapport à 2021 (n = 862) qui est une année de pandémie COVID-19 et de 5,1% par rapport à 2019 (n=1027), année de référence avant la COVID-19.

La majorité des souches sont isolées à partir d'hémocultures (99,7%). Les isolats proviennent majoritairement de personnes de 65 ans et plus, par exemple 70% des isolats d'*E. coli* proviennent d'échantillons prélevés dans ce groupe d'âge. Les isolats provenant d'enfants et adolescents (0-19 ans) sont peu fréquents.

D'autre part, les isolats proviennent surtout de personnes de sexe masculin à l'exception d'*E. coli* pour laquelle la proportion de femmes est légèrement supérieure à celle des hommes, et *Acinetobacter* pour laquelle environ 85% des isolats proviennent de femmes.

Le tableau 1 indique le nombre de souches invasives isolées et le pourcentage de résistances, par espèce bactérienne et par antibiotique ou groupe d'antibiotiques, de 2018 à 2022 au Luxembourg.

Tableau 1 : Nombre total de souches invasives rapportées (n) et proportion de souches résistantes au sein de chaque espèce (%) par classe d'antibiotiques au Luxembourg de 2018 à 2022 (Source : Rapport épidémiologique annuel EARS-Net 2022)

Espèce bactérienne	Résistance à un antimicrobien/ groupe antimicrobien	2018		2019		2020		2021		2022		Moy Min – Max 2022*
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
E. coli	Aminopénicillines (amoxicilline/ampicilline)	420	55,2	492	57,5	427	52,5	352	53,4	469	49,7	53,4 (32,5–68,6)
	Céphalosporines de troisième génération (C3G) (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)	424	12,5	492	12,6	428	11,4	354	11,3	469	10,4	14,3 (5,8–40,2)
	Carbapénèmes (imipénème, méropénème)	424	0	492	0,6	428	0	354	0	469	0	0,2 (0,0–1,5)
	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	418	21,8	492	20,5	428	21,7	354	20,9	469	16,8	22,0 (9,9–46,4)
	Aminosides (gentamicine, nétilmicine, tobramycine)	423	7,3	492	10,2	428	8,9	354	8,8	469	7,2	9,7 (4,4–24,3)
	Résistance combinée aux C3G, fluoroquinolones et aminosides	417	3,8	492	3,9	428	4	354	4,2	469	2,6	5,1 (1,5–14,2)
K. pneumoniae	C3G (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)	85	29,4	103	25,2	87	26,4	101	25,7	117	18,8	32,7 (3,1–78,5)
	Carbapénèmes (imipénème, méropénème)	85	0	103	1	87	1,1	101	1	117	1,7	10,9 (0,0–72,0)
	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	85	24,7	103	27,2	87	31	101	23,8	117	21,4	32,0 (5,7–78,7)
	Aminosides (gentamicine, nétilmicine, tobramycine)	85	20	103	17,5	87	20,7	101	14,9	117	9,4	22,5 (0,0–67,9)
	Résistance combinée aux C3G, fluoroquinolones et aminosides	85	15,3	103	13,6	87	20,7	101	12,9	117	5,1	20,0 (0,0–66,2)

37 EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human Salmonella and Campylobacter isolates (europa.eu)

Espèce bactérienne	Résistance à un antimicrobien/ groupe antimicrobien	2018		2019		2020		2021		2022		Moy Min – Max 2022*
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
P. aeruginosa	Association pipéracilline-tazobactam	56	12,5	44	2,3	51	5,9	35	0	47	6,4	19,3 (3,8–50,5)
	Ceftazidime	59	8,5	56	3,6	50	4	37	8,1	47	6,4	16,2 (2,1–56,6)
	Carbapénèmes (imipénème, méropénème)	54	11,1	31	9,7	47	8,5	37	8,1	45	6,7	18,6 (2,4–53,9)
	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine)	59	22	56	8,9	50	22	37	24,3	47	12,8	18,6 (2,8–49,2)
	Aminosides (gentamicine, nétilmicine, tobramycine)	53	3,8	56	1,8	40	2,5	37	2,7	31	0	8,9 (0,0–42,2)
	Résistance combinée à ≥ 3 groupes antimicrobiens (parmi pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, carbapénèmes, fluoroquinolones et aminosides)	51	2	19	NA	40	5	35	0	29	0	13,4 (0,0–47,7)
Acinetobacter spp.	Carbapénèmes (imipénème, méropénème)	6	NA	8	NA	7	NA	8	NA	13	NA	36,3 (1,0–98,6)
	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine)	11	NA	10	NA	7	NA	8	NA	13	NA	38,8 (0,0–98,6)
	Aminosides (gentamicine, nétilmicine, tobramycine)	11	NA	10	NA	7	NA	8	NA	13	NA	34,1 (0,0–96,2)
	Résistance combinée aux carbapénèmes, fluoroquinolones et aminosides	6	NA	8	NA	7	NA	8	NA	13	NA	31,8 (0,0–96,2)
S. aureus	Méthicilline	181	7,7	209	6,2	195	3,1	199	5,5	235	4,7	15,2 (1,1–50,8)
S. pneumoniae	Résistance ou sensibilité diminuée à la pénicilline	45	11,1	38	21,1	24	16,7	21	14,3	44	13,6	16,3 (2,8–46,7)
	Macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine)	45	11,1	38	7,9	24	12,5	21	28,6	44	15,9	17,9 (3,4–36,1)
	Sensibilité diminuée/Résistance à la pénicilline combinée à la résistance aux macrolides	45	4,4	38	2,6	24	0	21	9,5	44	11,4	9,7 (0,8–33,3)
E. faecalis	Haut niveau de résistance à la gentamicine	45	6,7	82	4,9	95	10,5	84	11,9	86	10,5	25,3 (6,7–100,0)
E. faecium	Vancomycine	28	0	37	2,7	42	11,9	58	0	69	5,8	17,6 (0,0–67,7)

NA : non applicable : moins de 20 isolats reportés, aucun pourcentage calculé
*Moyenne pondérée par la population (Moy) et pourcentage national de résistance le plus faible (Min) et le plus élevé (Max) parmi les pays ayant participé à EARS-Net en 2022 (n=30)

Les proportions de résistance pour la plupart des couples 'germes-antibiotiques' ont diminué en 2022 par rapport à 2019 (avant la pandémie COVID-19). Cependant quelques remarques s'imposent :

Au sein des coques Gram positif, chez *S. pneumoniae*, la résistance aux macrolides a augmenté , passant de 7,9% en 2019 à 15,9% en 2022, et est très souvent associée à une sensibilité diminuée aux pénicillines alors que les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines de façon isolée sont en baisse. La résistance à la vancomycine augmente chez *E. faecium* à cause de l'augmentation du nombre d'infections invasives à Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Cependant ces augmentations ne sont pas statistiquement significatives.

Au sein des bacilles Gram négatif, seules les résistances à l'ampicilline chez *E. coli* et aux aminosides chez *K. pneumoniae* ainsi que la résistance combinée chez *K. pneumoniae* ont diminué de façon significative (p<0,05). La figure 12 montre le pourcentage de résistance chez *E. coli* et *K. pneumoniae* pour chaque groupe d'antibiotiques en 2019 et en 2022.

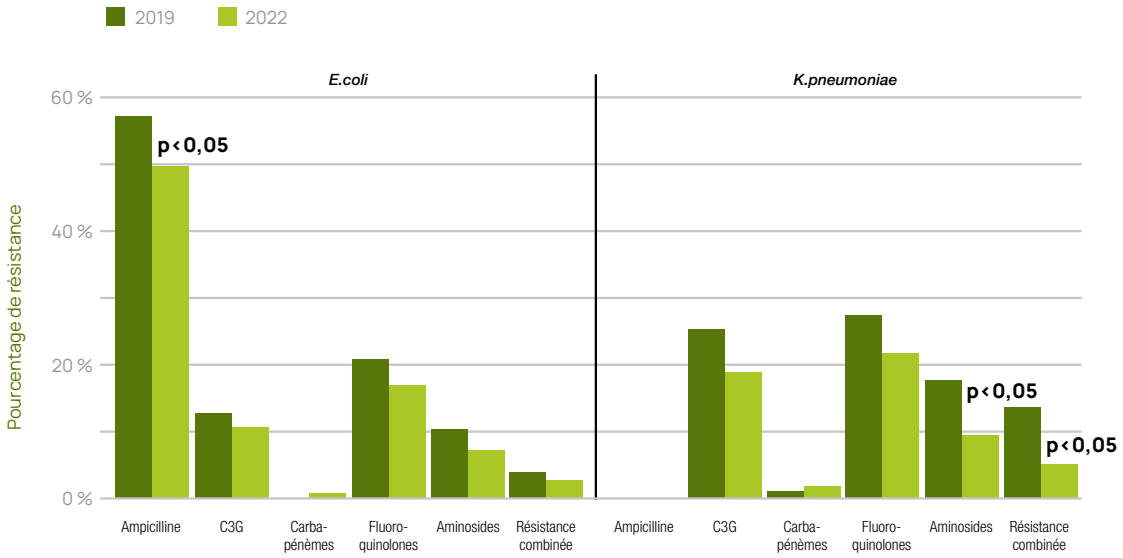


Figure 12 : Comparaison des pourcentages de résistance par groupe d'antibiotiques, pour *E. coli* et *K. pneumoniae*, entre 2019 et 2022

Chez *P. aeruginosa*, on constate une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones, à l'association pipéracilline-tazobactam et à la ceftazidime, mais ces augmentations ne sont pas statistiquement significatives.

Surveillance des maladies et zoonoses d'origine alimentaire et hydrique (FWD-Net)

En 2022, au Luxembourg, 165 cas de salmonelloses et 912 cas d'infections à *Campylobacter* ont été déclarés à la Division de l'inspection sanitaire de la Direction de la santé. Cependant, la sensibilité aux antibiotiques a été testée pour 125 souches de salmonelles et 237 souches de *Campylobacter* uniquement. La raison principale est l'utilisation de plus en plus fréquente, pour le diagnostic, de PCR multiplex (= tests d'amplification en chaîne par polymérase détectant plusieurs pathogènes à la fois), au lieu de l'isolement de la bactérie par culture. Or, s'il n'y a pas de bactérie isolée/souche, il n'est pas possible de réaliser un antibiogramme.

Concernant les **salmonelles**, les 125 souches ont été isolées de personnes de 0 à 92 ans avec le plus grand nombre de cas chez les 20-65 ans (figure 13). L'âge médian des personnes infectées est 27 ans.

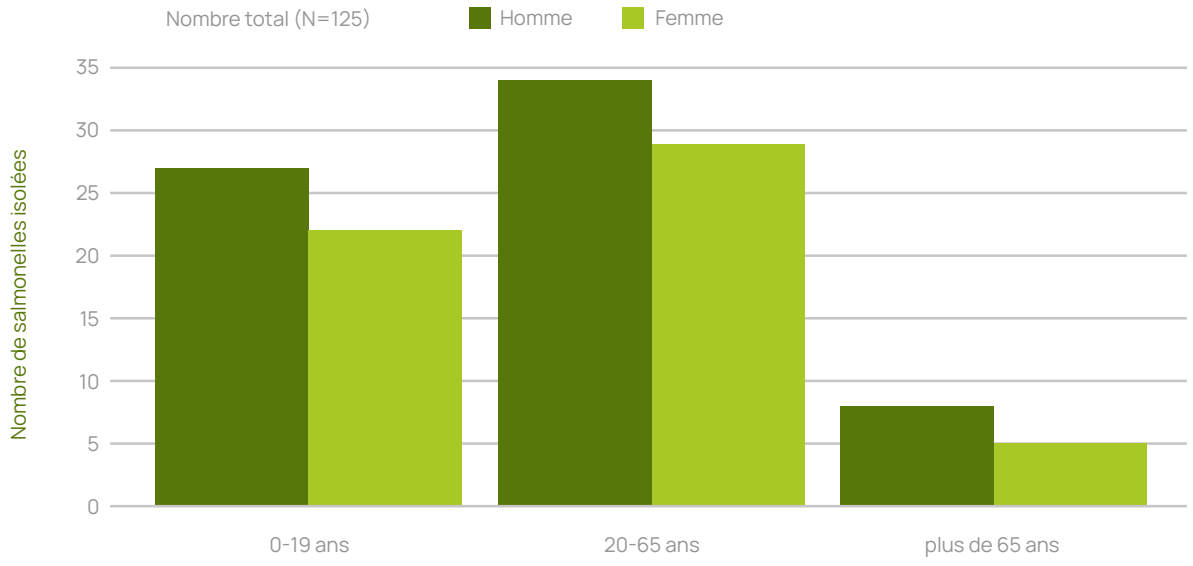


Figure 13 : Répartition par classes d'âge des souches de salmonelles isolées au Luxembourg en 2022

Les souches sont toutes isolées de selles à l'exception de trois souches isolées d'urines et de cinq souches isolées d'hémocultures. Parmi ces dernières, trois souches de *Salmonella Typhi* ont été exclues, ce sérotype n'étant pas concerné par la surveillance FWD-Net.

Salmonella *Enteritidis (S. Enteritidis)* est le sérotype le plus fréquemment isolé en 2022, devant *Salmonella Typhimurium (S. Typhimurium)* et *Salmonella Typhimurium monophasique (S. Typhimurium monophasique)* (figure 14). Ces trois sérotypes sont chaque année les plus fréquents, mais pas toujours dans le même ordre de classement.

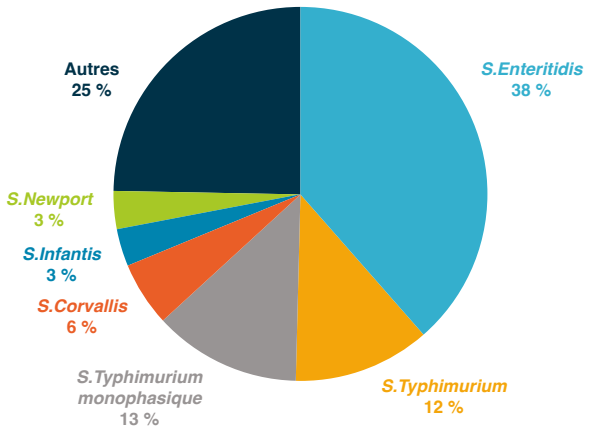


Figure 14 : Répartition des sérotypes de salmonelles isolées au Luxembourg en 2022

Tous sérotypes confondus, la proportion de résistance est de 22,4% à l'ampicilline, 22,4% à la tétracycline et 19,2% à la ciprofloxacine. Les pourcentages de résistances aux autres antibiotiques/familles sont faibles, voire nuls pour les céphalosporines de troisième génération (C3G) et le méropénème (tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de résistance (%) par antibiotique pour les salmonelles isolées au Luxembourg en 2022

Salmonella	**Résistance à l'ampicilline (%)**	**Résistance au céfotaxime (%)**	**Résistance au méropénème (%)**	**Résistance à la ciprofloxacine (%)**	**Résistance au cotrimoxazole (%)**	**Résistance à la tétracycline (%)**
Tous sérotypes confondus (n=125)	22,4	0	0	19,2	8	22,4

Par rapport à 2020, deux éléments sont importants : la baisse statistiquement significative de la résistance à l'ampicilline, de 34,0% à 22,4%, et l'augmentation statistiquement significative de la résistance aux fluoroquinolones représentées par la ciprofloxacine, de 6,7% à 19,2% (figure 15).

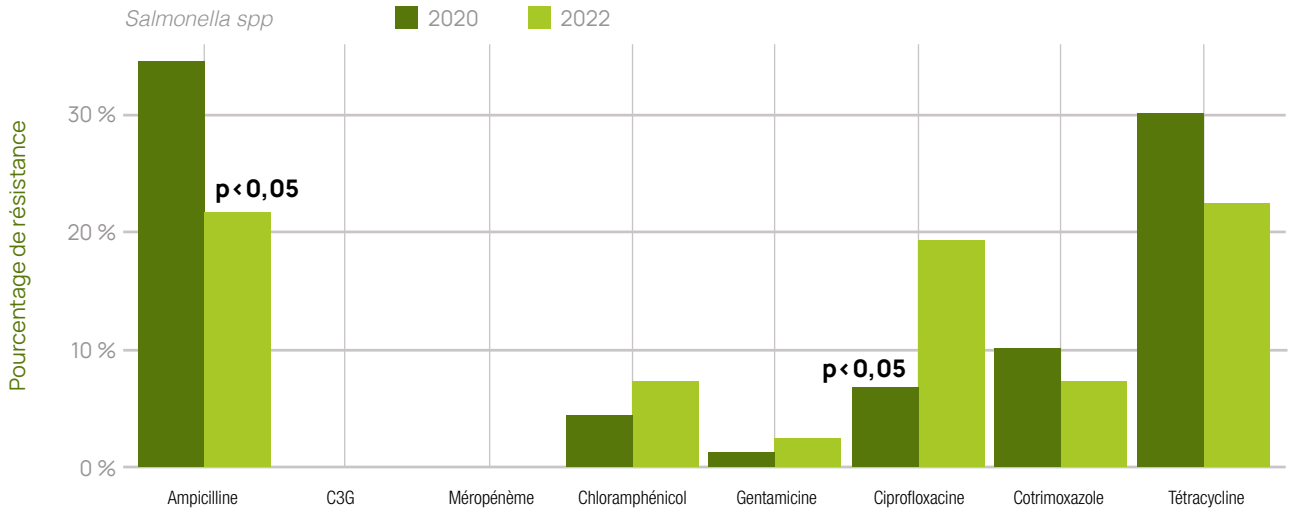


Figure 15 : Comparaison des pourcentages de résistance des souches de salmonelles isolées en 2020 et 2022 au Luxembourg

Les figures 16, 17 et 18 ont été générées dans l'Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC[38] et montrent l'évolution de la résistance des salmonelles à l'ampicilline (figure 16), la ciprofloxacine (figure 17) et la tétracycline (figure 18) de 2013 à 2022 au Luxembourg et dans les pays frontaliers.

38 Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

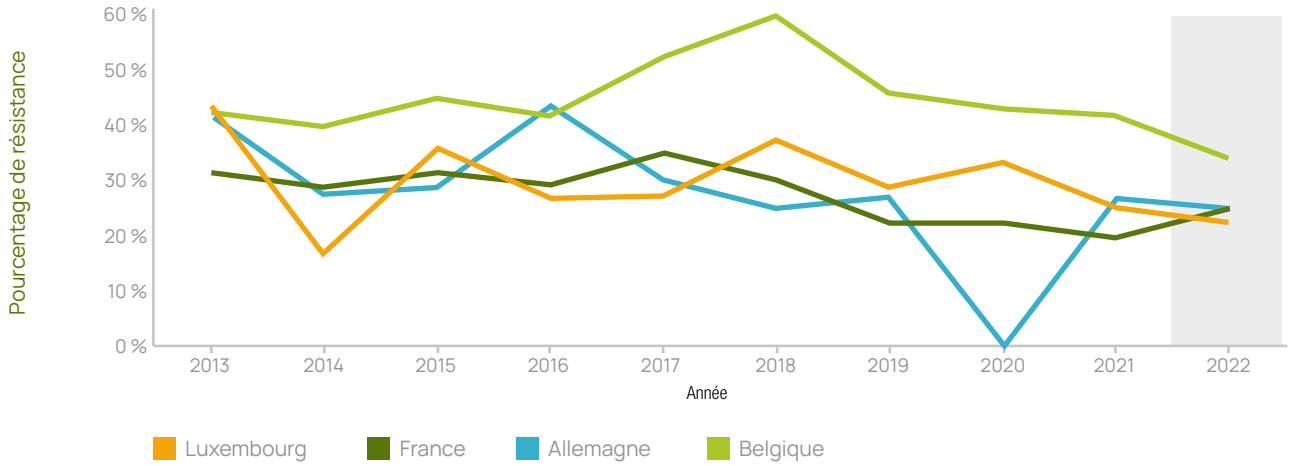


Figure 16 : Pourcentage de résistance des salmonelles à l'ampicilline au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024)

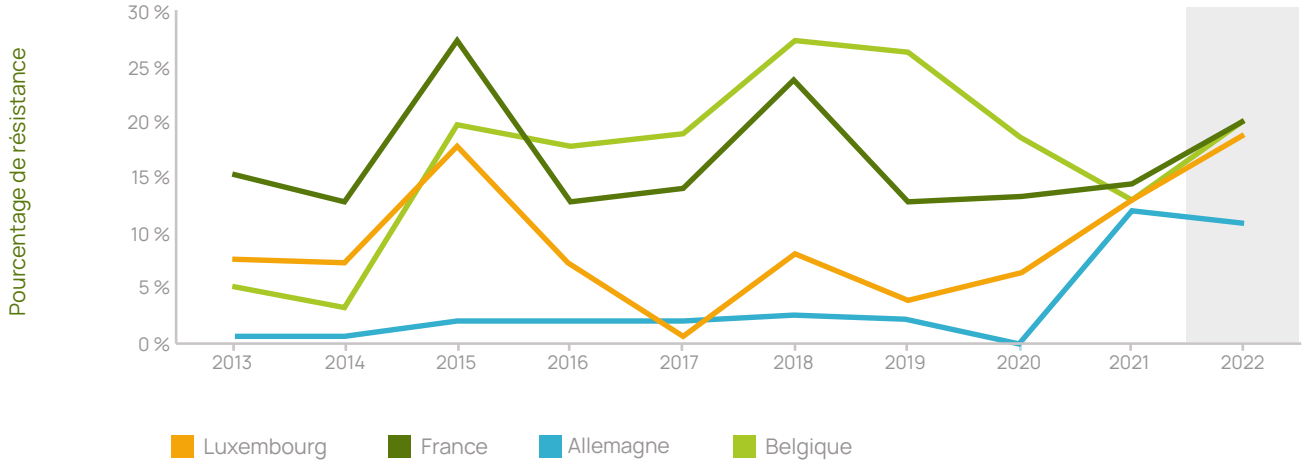


Figure 17 : Pourcentage de résistance des salmonelles à la ciprofloxacine au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024)

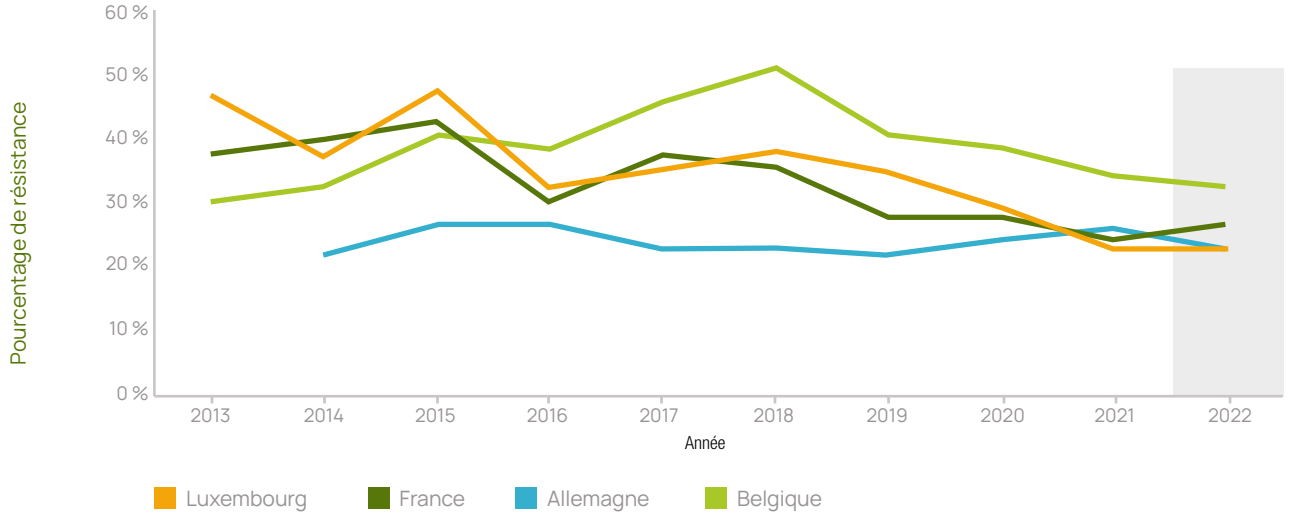


Figure 18 : Pourcentage de résistance des salmonelles à la tétracycline au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024)

Concernant les ***Campylobacter,*** 235 souches ont été isolées de selles et 2 souches d'hémocultures. L'âge médian des personnes infectées est de 33 ans avec le plus grand nombre de cas chez les hommes de 20 à 65 ans (figure 19).

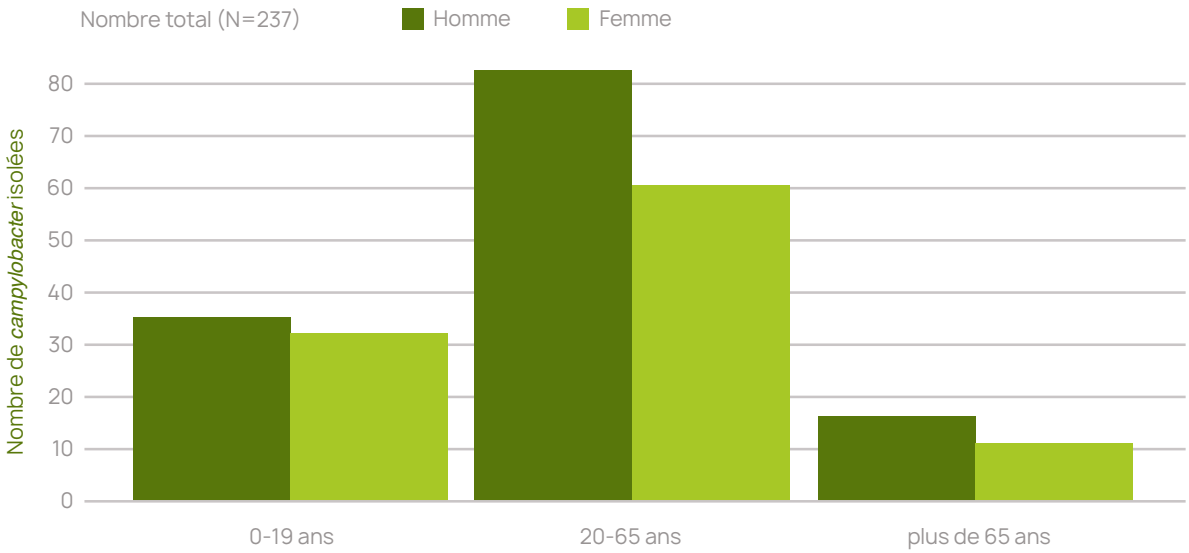


Figure 19 : Répartition par classes d'âge des souches de *Campylobacter* isolées en 2022 au Luxembourg

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) est l'espèce la plus fréquemment isolée (213 souches) devant *Campylobacter coli (C. coli)* (24 souches). Comme décrit dans la littérature, des différences importantes existent entre les deux espèces en ce qui concerne les pourcentages de résistance aux différents antibiotiques, *C. coli* étant souvent résistant à plusieurs familles d'antibiotiques. A noter que les fluoroquinolones ne sont actives que dans 30 à 40% des cas de gastroentérites à *Campylobacter* (tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage de résistance (%) par antibiotique selon l'espèce de Campylobacter au Luxembourg en 2022

Espèce	Résistance à l'érythromycine (%)	Résistance à la tétracycline (%)	Résistance à la ciprofloxacine (%)	Résistance à la gentamicine (%)
C. jejuni (n=213)	0,9	44,1	61,5	0
C. coli (n= 24)	8,3	70,8	70,8	0

Concernant *C. jejuni*, la résistance aux fluoroquinolones était en 2020 significativement plus élevée au Luxembourg qu'en Europe (respectivement 72,5% contre 61,5%, $p<0,05$). En deux ans, la proportion de résistance aux fluoroquinolones a baissé pour atteindre 61,5% en 2022. La résistance aux tétracyclines était également légèrement plus élevée au Luxembourg par rapport à l'Europe en 2020, mais a également diminué en 2022 (figure 20). La moyenne européenne n'est pas encore disponible pour 2022 mais les figures 21 et 22 générées dans l'Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC[39] montrent l'évolution de la résistance de *C. jejuni* aux fluoroquinolones (figure 21) et aux tétracyclines (figure 22) de 2013 à 2022 au Luxembourg et dans les pays frontaliers (données de la Belgique non disponibles dans l'Atlas).

39 Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

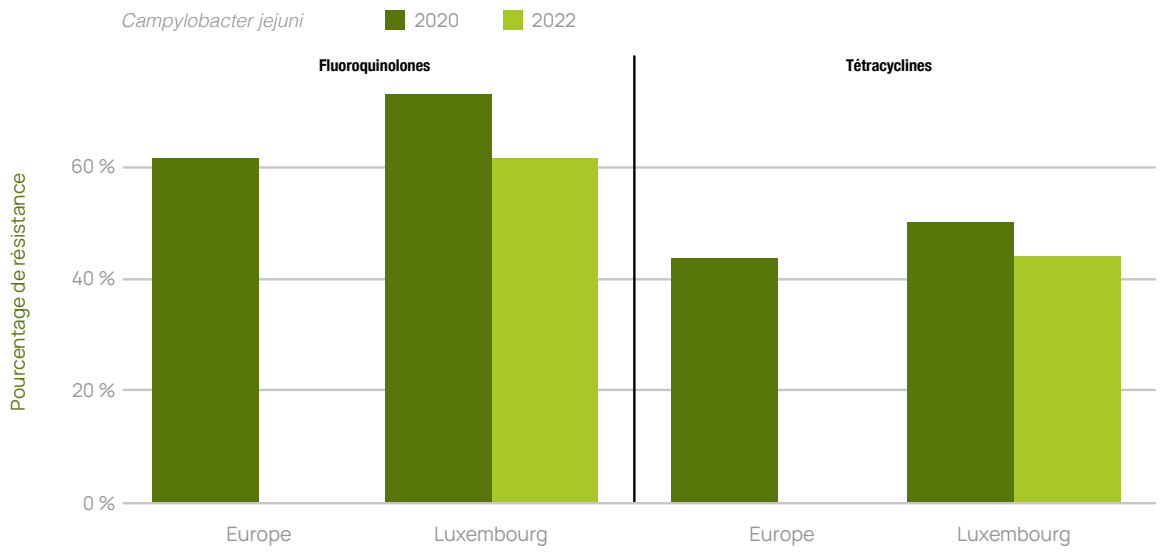


Figure 20 : Comparaison des pourcentages de résistance des souches de *C. jejuni* isolées en 2020 et 2022 au Luxembourg et en Europe (UE, Islande, Norvège)

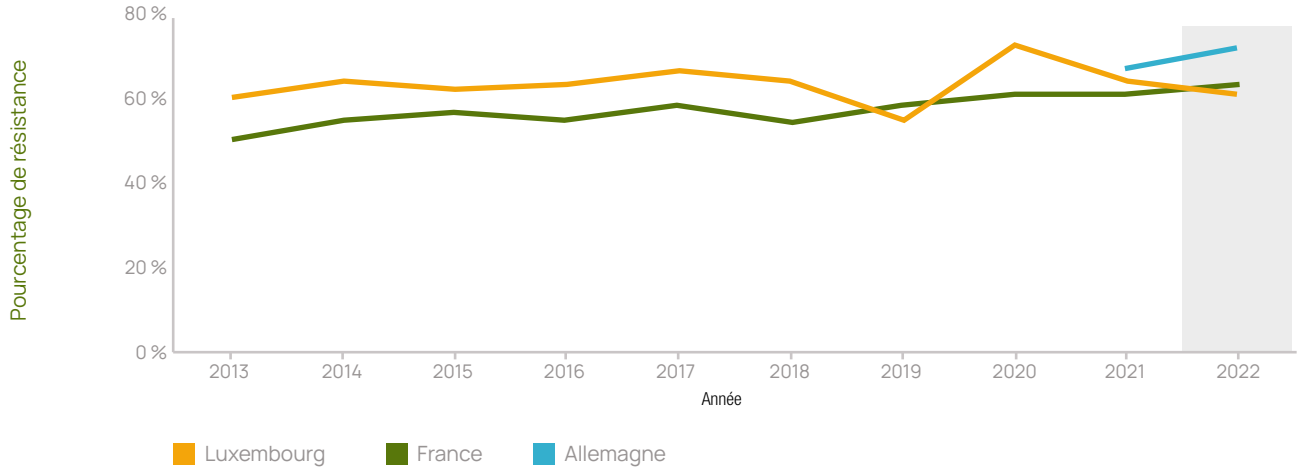


Figure 21 : Pourcentage de résistance des souches de *C. jejuni* à la ciprofloxacine au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024)

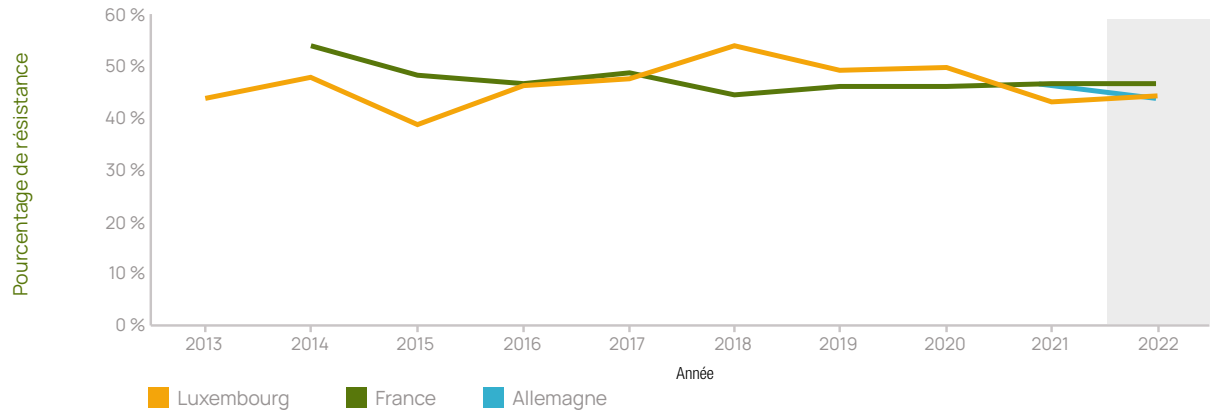


Figure 22 : Pourcentage de résistance des souches de *C. jejuni* aux tétracyclines au Luxembourg et dans les pays frontaliers, de 2013 à 2022 (Source : Atlas interactif de surveillance des maladies infectieuses de l'ECDC, consulté le 07/03/2024)

3.2. Santé animale

a) Contexte

En santé animale, des échantillons sont prélevés dans deux contextes différents :

Dans le cadre de la surveillance effectuée lors de l'abattage, conformément à la décision d'exécution (UE) 2020/1729[40] de la Commission du 17 novembre 2020 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales

Les échantillons caecaux prélevés à l'abattage sont collectés et analysés pour rechercher les résistances aux bactéries *Salmonella spp., C. coli, C. jejuni, E. coli* commensales indicatrices, *Salmonella spp*. productrices d'enzymes β-lactamases à spectre étendu (BLSE), β-lactamases adénosine monophosphate cyclique (AmpC) ou carbapénémases (CP) et *E. coli* BLSE, AmpC ou CP.

Les données collectées sont publiées tous les deux ans dans le rapport de l'EFSA. Le rapport le plus récent « The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021 » [41] concerne les données 2020/2021 et a été publié en 2023. Les données de 2022 et 2023 ne seront donc publiées que début 2025.

Dans le cadre du diagnostic d'animaux de rente malades

Les vétérinaires ruraux collectent des échantillons provenant des animaux malades pour trouver une cause bactérienne éventuelle de la maladie. La réalisation d'un antibiogramme permet une meilleure efficacité thérapeutique et la réduction des résistances antimicrobiennes potentielles.

b) Méthodologie

Dans le cadre de la décision d'exécution (UE) 2020/1729

Au Luxembourg, les échantillons caecaux de bovins et de porcs sont prélevés depuis 2016 dans les deux abattoirs du pays (à Ettelbruck et à Wecker) par les inspecteurs-vétérinaires de l'ALVA.

Les échantillons provenant des volailles sont prélevés dans les abattoirs des fermes. L'échantillonnage se fait dans le respect d'un système de rotation tel que défini dans la décision d'exécution (UE) 2020/1729 :

- Au cours des années impaires sur les porcs d'engraissement et les bovins de moins d'un an ;

- Au cours des années paires sur les poules pondeuses, les poulets de chair et les dindes d'engraissement.

En 2021, les deux abattoirs ont donc échantillonné des caeca de porcs d'engraissement. Il n'a pas été nécessaire d'échantillonner les cæcaux de bovins car la production nationale de viandes de bovins est largement inférieure à la limite fixée par la décision d'exécution (UE) 2020/1729 pour échantillonner ces derniers.

Les échantillons ont été envoyés au Laboratoire de médecine vétérinaire de l'état (LMVE) pour y rechercher les bactéries *Salmonella spp., C. coli*, *C. jejuni*, *E. coli* commensales indicatrices, *Salmonella spp.* BLSE, AmpC ou CP et *E. coli* BLSE, AmpC ou CP selon des analyses accréditées par l'OLAS.

En cas de présence des bactéries recherchées, un test de sensibilité est réalisé en utilisant les plaques de microdilution « EUVSEC 2 et 3 » pour *E. coli* et *Salmonella* spp., « EUCAMP » pour *Campylobacter* spp. et « EUST2 » pour les Staphylocoques. L'interprétation de la résistance aux antibiotiques sur ces plaques est faite selon le référentiel de l'EUCAST.

L'ALVA transmet chaque année les résultats de ces analyses à l'EFSA par voie électronique via la plateforme « Data Collection Framework ».

Dans le cadre du diagnostic des animaux de rente malades

Les échantillons sont prélevés directement sur le terrain par les vétérinaires ruraux du pays, des prestataires de service ou dans le LMVE lors d'autopsies réalisées par les inspecteurs-vétérinaires.

Il s'agit principalement d'échantillons de lait, de matières fécales et de morceaux d'organes. Les échantillons sont analysés au sein du LMVE : les bactériologistes font une recherche élargie de germes (bactéries Gram positif et négatif, levures et moisissures) afin de déterminer la cause de la maladie ou de la mort de l'animal.

40 EUR-Lex - 32020D1729 - FR - EUR-Lex (europa.eu)
41 https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7867

Après isolement et identification des souches bactériennes, plusieurs tests de sensibilité aux antimicrobiens (TSA) par microdilution sont réalisés :

- Un premier TSA dont la liste a été décidée en accord avec les vétérinaires ruraux est réalisé (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique (2:1), ampicilline, céfazoline, cefquinome, céfalexine, colistine, doxycycline, enrofloxacine, florfénicol, gentamicine, kanamycine, marbofloxacine, oxytétracycline, pénicilline, tilmicosine, triméthoprime/sulfaméthoxazole (1:19) et tylosine tartrate). L'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) se fait selon la clé d'interprétation vétérinaire du Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ou de la Société Française de Microbiologie (SFM). Par la suite, les antibiogrammes s'appuyant sur la catégorisation proposée par l'Antimicrobial Advice Ad hoc Expert Group (AMEG) de l'EMA sont rendus aux vétérinaires ruraux pour qu'ils puissent adapter, si nécessaire, le traitement.

- En fonction des souches bactériennes identifiées, des TSA supplémentaires et spécifiques sont réalisés selon la méthodologie utilisée pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens conformément à la décision d'exécution (UE) 2020/1729. L'interprétation (BLSE, AmpC ou CP) est communiquée aux vétérinaires.

b) Résultats

Dans le cadre de la décision d'exécution (UE) 2020/1729

En 2020, huit échantillons caecaux de poulets de chair ont été prélevés pour être analysés. Ce petit nombre s'explique par le fait qu'il existe seulement un petit abattoir agréé pour volailles au Luxembourg et que la grande majorité des poulets est abattue à l'étranger. *E. coli* BLSE et/ou AmpC a été détecté dans deux échantillons (figure 23) et *Campylobacter* spp. (*C. coli* et *C. jejuni*) a été détecté dans les huit échantillons.

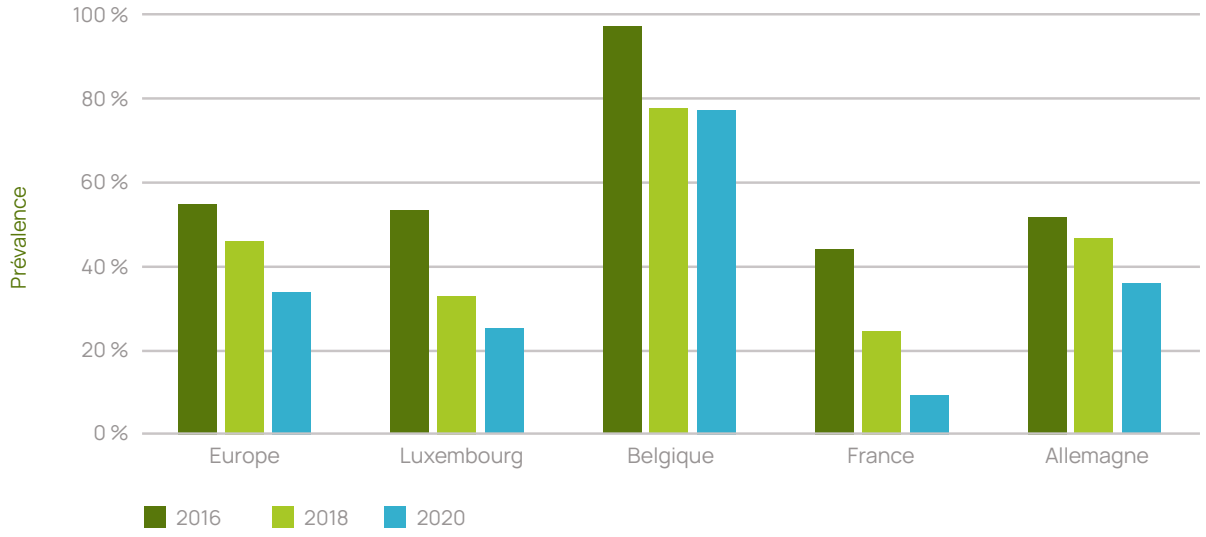


Figure 23 : Evolution de la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans les poulets de chair au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2016, 2018 et 2020

En 2021, 212 caeca de porcs ont été échantillonnés aux abattoirs d'Ettelbruck et de Wecker. *E. coli* BLSE et/ou AmpC a été détecté dans 92 échantillons (figure 24) et des *E. coli* commensales indicatrices ont été détectées dans 198 échantillons.

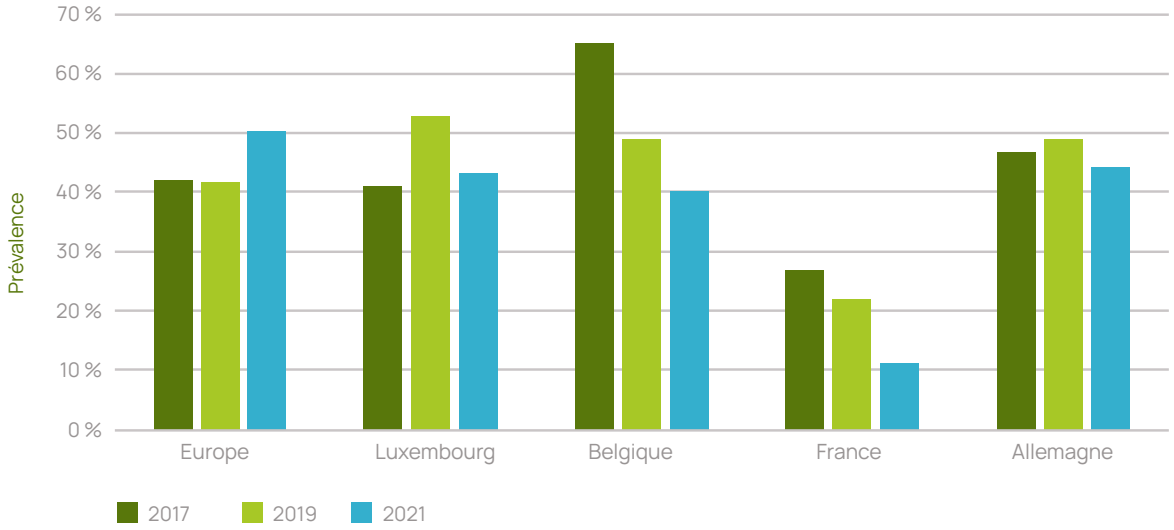


Figure 24 : Evolution de la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans les caeca de porcs au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021

Des salmonelles ont été détectées dans 37 échantillons, majoritairement *Salmonella Derby* (n=20). Aucune des Salmonelles détectées ne présentait un phénotypage BLSE et/ou AmpC. Des Campylobacter ont été détectés dans 208 échantillons, majoritairement *C. coli* (n=203).

Suite à la réalisation des TSA, un isolat de *C. coli* sur deux (50,3%) présentait une résistance à deux groupes d'antibiotiques alors que 35,6% des isolats présentaient une résistance à un seul groupe d'antibiotiques. Les antibiotiques les plus concernés par les résistances étaient les tétracyclines (88,5%) et les fluoroquinolones (60,7%). Le détail des résultats se trouve dans le tableau 4. Aucune résistance n'a été détectée pour les *C. jejuni* (n=3), qui est l'espèce la plus fréquemment responsable de la campylobactériose humaine (voir tableau 2 partie résistance en santé humaine).

Tableau 4 : Résultats des TSA réalisés sur les *C. coli* isolés à partir des caeca de porcs au Luxembourg en 2021

Groupe d'antibiotiques	Antibiotique	Pourcentage de résistance (%)
Tétracyclines	**Tétracycline**	88,5
Fluoroquinolones	**Ciprofloxacine**	60,7
Macrolides	**Erythromycine**	7,3
Phénicols	**Chloramphénicol**	2,1
Aminosides	**Gentamicine**	1,6
Carbapénèmes	**Ertapénème**	0

En considérant les résultats de 2020 et 2021, 50,5% des bactéries commensales indicatrices *E. coli* étaient sensibles à tous les antibiotiques testés. Depuis le début de la collecte de données au Luxembourg, le pays a un taux de sensibilité aux antibiotiques testés égal ou meilleur à celui de la moyenne européenne (figure 25).

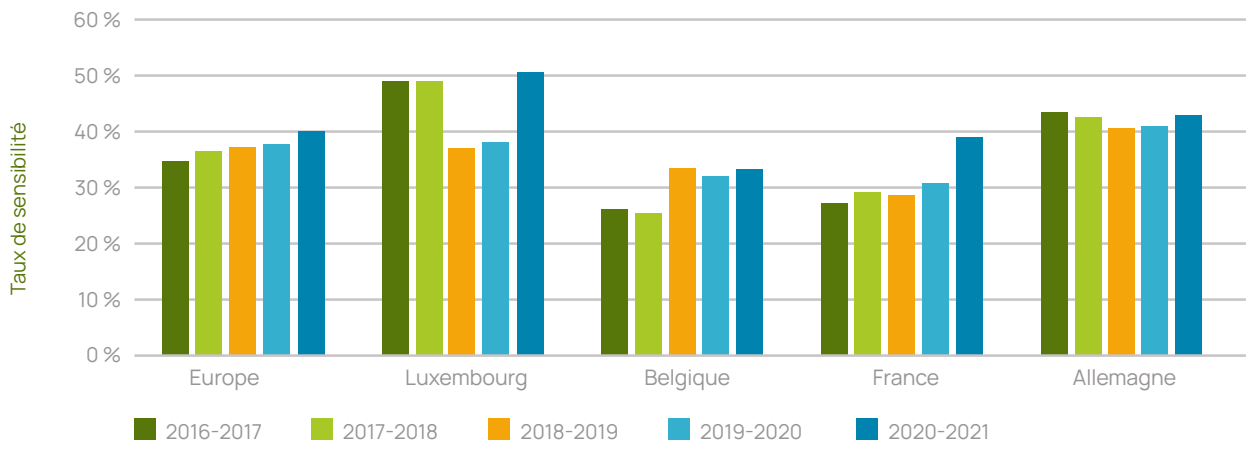


Figure 25 : Evolution du taux de sensibilité (%) des bactéries commensales indicatrices *E. coli* chez les animaux producteurs de denrées alimentaires au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) de 2016-2017 à 2020-2021

Dans le cadre du diagnostic des animaux de rente malades

En 2021 et 2022, 1767 souches bactériennes ont été identifiées au LMVE et 1987 antibiogrammes ont été réalisés. La différence s'explique par le fait que des antibiogrammes supplémentaires (EUVSEC, EUST, EUCAMP) doivent être réalisés dans le cadre de la recherche de résistances chez *E. coli, Salmonella, Staphylococcus* et *Campylobacter*.

Les résultats présentés dans ce rapport concernent seulement les échantillons provenant des bovins (puisqu'ils constituent plus de 90% de la totalité des échantillons collectés) ainsi que les analyses sur le(s) germe(s) le(s) plus fréquemment isolé(s) selon le motif d'analyse (tableau 5).

Tableau 5 : Nombre d'échantillons provenant de bovins au Luxembourg selon le motif d'analyse et l'espèce bactérienne isolée en 2021 et 2022

Motif/anamnèse	Espèce bactérienne isolée	2021	2022
Mammite	***Streptococcus uberis (S. uberis)***	122	203
	Escherichia coli (E. coli)	60	112
	Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)	45	54
	Streptococcus dysgalactiae (S. dysgalactiae)	35	51
Diarrhée des veaux	***Escherichia coli (E. coli)***	54	106

Les résultats des analyses réalisées dans le cadre de mammites bovines sont présentés dans le tableau 6. Les couleurs correspondent à la classification de l'AMEG de l'EMA[42] : le gris pour les antibiotiques de la catégorie D (Prudence), le jaune pour les antibiotiques de la catégorie C (Attention) et l'orange pour les antibiotiques de la catégorie B (Restreindre). Il existe encore la catégorie A (Éviter) pour les antibiotiques dont l'utilisation est uniquement possible dans des circonstances exceptionnelles chez les animaux de compagnie.

L'espèce la plus fréquemment isolée est *S. uberis* (tenant compte uniquement des échantillons reçus au LMVE). En 2021, aucune résistance aux C1G, C3G, quinolones, pénicillines et aminopénicillines n'a été détectée. Les C1G et les pénicillines sont le traitement de premier choix des mammites causées par des bactéries Gram positif selon les recommandations de l'AMCRA (Antimicrobial consumption and resistance in animals) qui est le centre belge de connaissances pour tout ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques et l'antibiorésistance chez les animaux [43].

42 Categorisation of antibiotics for use in animals (europa.eu)
43 https://formularium.amcra.be/i/80

Ces classes d'antibiotiques peuvent donc encore être utilisées sans problème pour traiter les mammites causées par *S. uberis*. Cependant la moitié des isolats testés montraient une résistance aux lincosamides et tétracyclines. Quelques isolats montraient aussi une résistance aux aminosides et macrolides. En 2022, les C1G et C3G sont les seules classes d'antibiotiques pour lesquelles aucune résistance n'a été trouvée. Par rapport à 2021, la fréquence de résistance reste stable pour les lincosamides, tétracyclines et aminosides. Les isolats testés sont en revanche devenus plus résistants aux macrolides. Il faut donc faire attention au traitement par lincosamides et macrolides recommandés comme deuxième choix de traitement par l'AMCRA.

E. coli est le deuxième germe le plus fréquemment isolé dans le cas de mammites bovines. En 2021, cinq isolats testés présentaient un phénotype BLSE et en 2022, un seul isolat testé présentait ce phénotype. Les isolats montrent une résistance à presque toutes les classes d'antibiotiques ne dépassant pas 30% avec comme exception la résistance aux aminopénicillines qui était de 31,7% en 2021, mais qui diminue à 20,2% en 2022. Les sulfonamides et C1G sont le premier choix de traitement des mammites causées par des bactéries Gram négatif recommandé par l'AMCRA. La prévalence de la résistance aux sulfonamides était de 14,3 % en 2022 et 17,5 % en 2021, et celle aux C1G et C3G de 0,0 % en 2022 et 8,3 % en 2021. On constate une très faible fréquence de résistance aux C3G et quinolones, qu'il faut continuer à surveiller au cours du temps.

Les isolats de *K. pneumoniae* testés au LMVE présentent très peu de résistances aux antibiotiques. Ainsi, la situation de la résistance ne pose pas de risque quant au traitement proposé par l'AMCRA.

S. dysgalactiae est l'espèce la moins fréquemment isolée dans le cas de mammites bovines (quatre fois moins isolée que *S. uberis*). La situation de résistance est aussi différente avec une proportion de résistance beaucoup moins élevée : aucune résistance aux quinolones, C1G, aminosides, macrolides, pénicillines et aminopénicillines. Par contre, en 2021 il y a eu 2,9% de résistance aux C3G, qui n'a plus été relevée en 2022. Plus ou moins un tiers des isolats testés est résistant aux tétracyclines en 2021 et 2022. De plus, un cinquième des isolats en 2021 montrait une résistance aux lincosamides. Cette dernière n'est plus recherchée en 2022 à la suite du changement de plaque de microdilution sur laquelle la pirlimycine permettant d'identifier la résistance aux lincosamides n'est plus présente. Le choix du traitement ne pose pas de problème majeur car il n'y a pas de résistances aux C1G, pénicillines et macrolides qui sont les antibiotiques de choix, recommandés par l'AMCRA. Cependant, comme pour *S. uberis* il faudra surveiller le développement de résistance aux lincosamides et C3G.

Tableau 6 : Nombre d'isolats testés (n) dans le cadre de mammites bovines et proportion de résistances selon l'antibiotique au sein de chaque espèce bactérienne (%) au Luxembourg en 2021 et 2022

Espèce bactérienne	Classe d'antibiotiques	Antibiotique	2021		2022	
			n	%	n	%
S. uberis	C1G	Céfalexine	122	0	126	0
	C3G	Ceftiofur	122	0	203	0
	Quinolones	Enrofloxacine	122	0	203	0,49
	Aminosides	Gentamicine	122	16,39	203	14,78
	Lincosamides	Pirlimycine	122	53,28	13	53,85
	Macrolides	Erythromycine	122	1,64	13	7,69
	Pénicillines sensibles aux β-lactamases	Pénicilline	122	0	203	0,49
	Aminopénicillines sans inhibiteurs de β-lactamases	Ampicilline	122	0	203	0,49
	Tétracyclines	Oxytétracycline	122	53,28	203	55,17

Espèce bactérienne	Classe d'antibiotiques	Antibiotique	2021		2022	
			n	%	n	%
S. dysgalactiae	C1G	Céfalexine	35	0	35	0
	C3G	Ceftiofur	35	2,86	51	0
	Quinolones	Enrofloxacine	35	0	51	0
	Aminosides	Gentamicine	35	0	51	0
	Lincosamides	Pirlimycine	35	20	0	NA
	Macrolides	Erythromycine	35	0	0	NA
	Pénicillines sensibles aux β-lactamases	Pénicilline	35	0	51	0
	Aminopénicillines sans inhibiteurs de β-lactamases	Ampicilline	35	0	51	0
	Tétracyclines	Oxytetracycline	35	31,43	51	39,22
E. coli	C1G	Céfalexine	60	8,33	84	0
	C3G	Ceftiofur	60	8,33	112	0
	Polymyxines	Colistine	60	0	112	0,89
	Quinolones	Enrofloxacine	60	10	112	4,46
	Aminosides	Gentamicine	60	5	112	1,79
	Aminopénicillines avec inhibiteurs de β-lactamases	Amoxicilline + acide clavulanique (ratio 2:1)	60	8,33	84	0
	Aminopénicillines sans inhibiteurs de β-lactamases	Amoxicilline	60	31,67	84	20,24
	Amphénicols	Chloramphénicol	57	14,04	112	5,36
	Sulfonamides	Triméthoprime	57	17,54	112	14,29
	Tétracyclines	Oxytétracycline	60	28,33	112	16,96
K. pneumoniae	C1G	Céfalexine	45	2,22	40	0
	C3G	Ceftiofur	45	2,22	54	0
	Polymyxines	Colistine	45	2,22	40	5
	Quinolones	Enrofloxacine	45	0	54	0
	Aminosides	Gentamicine	45	0	54	0
	Aminopénicillines avec inhibiteurs de β-lactamases	Amoxicilline + acide clavulanique (ratio 2:1)	45	0	40	2,5
	Sulfonamides	Triméthoprime	45	4,44	0	NA
	Tétracyclines	Oxytétracycline	45	4,44	54	1,85

Antibiotiques de la catégorie D (Prudence)
Antibiotiques de la catégorie C (Attention)
Antibiotiques de la catégorie B (Restreindre)
Antibiotiques de la catégorie A (Éviter)

Les résultats des analyses réalisées dans le cadre de diarrhées des veaux sont présentés dans le tableau 7.

Le pathogène bactérien le plus fréquemment isolé dans les matières fécales des veaux ayant la diarrhée est *E. coli*. En 2021, 14 isolats testés présentaient un phénotype BLSE et/ou AmpC, 36 isolats correspondaient à un *E. coli* CS31A et quatre isolats à un *E. coli* F5. En 2022, 48 isolats testés présentaient un phénotype BLSE et/ou AmpC, 34 isolats correspondaient à un *E. coli* CS31A, huit isolats à un *E. coli* F5 et 15 isolats à un *E. coli* F17. Des résistances à toutes les classes d'antibiotiques ont été détectées. La proportion reste faible concernant les polymyxines et les aminosides. Presque un isolat sur deux présentait une résistance aux quinolones, amphénicols, C1G et sulfonamides. Les *E. coli* présentaient une résistance élevée aux tétracyclines et aminopénicillines. En cas d'emploi d'aminopénicillines lors d'un traitement, le risque d'une sélection de germes BLSE et/ou AmpC est donc important.

Tableau 7 : Nombre d'isolats d'*E. coli* testés dans le cadre de diarrhée des veaux (n) et proportion de résistances selon l'antibiotique (%) au Luxembourg en 2021 et 2022

Classe d'antibiotiques	Antibiotique	2021		2022	
		n	%	n	%
C3G	Ceftiofur	54	31,48	105	46,67
Polymyxines	Colistine	54	1,85	105	1,9
Quinolones	Enrofloxacine	54	46,3	105	48,57
Aminosides	Gentamicine	53	15,09	104	13,46
Aminopénicillines avec inhibiteurs de β-lactamases	Amoxicilline + acide clavulanique (ratio 2:1)	54	24,07	79	24,05
Amphénicols	Chloramphenicol	42	40,48	104	49,04
C1G	Céfaléxine	54	40,74	79	50,63
Sulfonamides	Triméthoprime	54	55,56	104	60,58
Tétracyclines	Oxytétracycline	54	92,59	105	81,90
Aminopénicillines sans inhibiteurs de β-lactamases	Amoxicilline	54	92,59	79	88,61

Antibiotiques de la catégorie D (Prudence)
Antibiotiques de la catégorie C (Attention)
Antibiotiques de la catégorie B (Restreindre)
Antibiotiques de la catégorie A (Éviter)

3.3. Sécurité alimentaire

a) Contexte

Dans le cadre de la décision d'exécution (UE) 2020/1729 (voir contexte partie résistance en santé animale), des aliments à base de viande sont échantillonnés puis analysés. Ces aliments proviennent du marché de détail mais aussi du poste de contrôle frontalier (aéroport) par lequel passent/transitent les viandes de provenance externe à l'UE mais destinées au marché de l'UE. La recherche porte sur les bactéries *Salmonella* spp. (uniquement sur les viandes fraîches de poulets de chair et de dindes prélevées à l'aéroport), *E. coli* BLSE, AmpC ou CP et *E. coli* commensales indicatrices ainsi que sur les résistances à ces bactéries.

Les données collectées sont publiées tous les deux ans dans le rapport de l'EFSA. Le rapport le plus récent « The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021 »[44] concerne les données 2020/2021 et a été publié en 2023. Les données de 2022 et 2023 ne seront donc publiées que début 2025.

b) Méthodologie

L'échantillonnage se fait depuis 2016 dans le respect d'un système de rotation tel que défini dans la décision d'exécution (UE) 2020/1729 :

- Au cours des années impaires sur la viande fraîche porcine et bovine ;

- Au cours des années paires sur les viandes fraîches provenant de poulets de chair et de dindes.

Les échantillons sont prélevés par les inspecteurs-vétérinaires de l'ALVA sur le marché de détail, des entreprises de transformation et au poste de contrôle frontalier (aéroport) afin de rechercher la présence d'*E. coli* BLSE, AmpC ou CP. Les analyses sont réalisées selon le protocole du laboratoire européen de référence pour les antibiorésistances (Danish Technical University)[45,46].

La recherche d'*E. coli* commensales indicatrices est uniquement effectuée sur les échantillons provenant du poste de contrôle frontalier.

En cas de présence des bactéries recherchées, un TSA est réalisé en utilisant les plaques de microdilution « EUVSEC 2 et 3 ».

44 https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7867
45 https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/21-protocols/529_esbl-ampc-cpeprotocol-version-meat-v7- 09-12-19.pdf
46 https://www.eurl-ar.eu/CustomerData/Files/Folders/21-protocols/530_esbl-ampc-cpeprotocol-version-caecalv7- 09-12-19.pdf

L'interprétation de la résistance aux antibiotiques sur ces plaques est faite selon le référentiel de l'EUCAST. Les résultats des TSA permettent de mettre en évidence les résistances, notamment le caractère BLSE des bactéries issues des aliments. Les détails ne sont pas repris dans ce rapport.

L'ALVA transmet chaque année les résultats de ces analyses à l'EFSA par voie électronique via la plateforme « Data Collection Framework ».

c) Résultats

En 2020, il n'y a pas eu de recherche de *Salmonella* spp. et de *E. coli* commensales indicatrices car aucune importation hors UE de viande fraîche de poulets de chair ou de dindes n'a été reçue au poste de contrôle frontalier. Cent soixante échantillons ont été prélevés par l'autorité compétente dans les marchés du détail pour la recherche spécifique d'*E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP. Soixante-douze échantillons ont présenté un phénotype BLSE et/ou AmpC. La prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC a diminué au Luxembourg pendant les dernières années, mais elle reste au-dessus de la moyenne européenne (figure 26).

Figure 26 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande de poulet au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2016, 2018 et 2020

En 2021, 113 échantillons de viande fraîche bovine ont été prélevés dans les marchés du détail et 5 au poste de contrôle frontalier. Seuls deux échantillons présentaient un phénotype BLSE et/ou AmpC (figure 27). Aucun des 5 échantillons du poste de contrôle frontalier ne contenait de bactéries commensales indicatrices *E. coli*. Concernant les échantillons de viande fraîche porcine, 125 échantillons ont été prélevés dans les marchés du détail dont 4 présentaient un phénotype BLSE et/ou AmpC (figure 28). Aucune importation hors UE de viande fraîche porcine n'a été reçue au poste de contrôle frontalier. La prévalence d'*E. coli* productrices de BLSE et/ou d'AmpC dans les viandes fraîches dans les marchés du détail au Luxembourg est au-dessous de la moyenne européenne (figure 28).

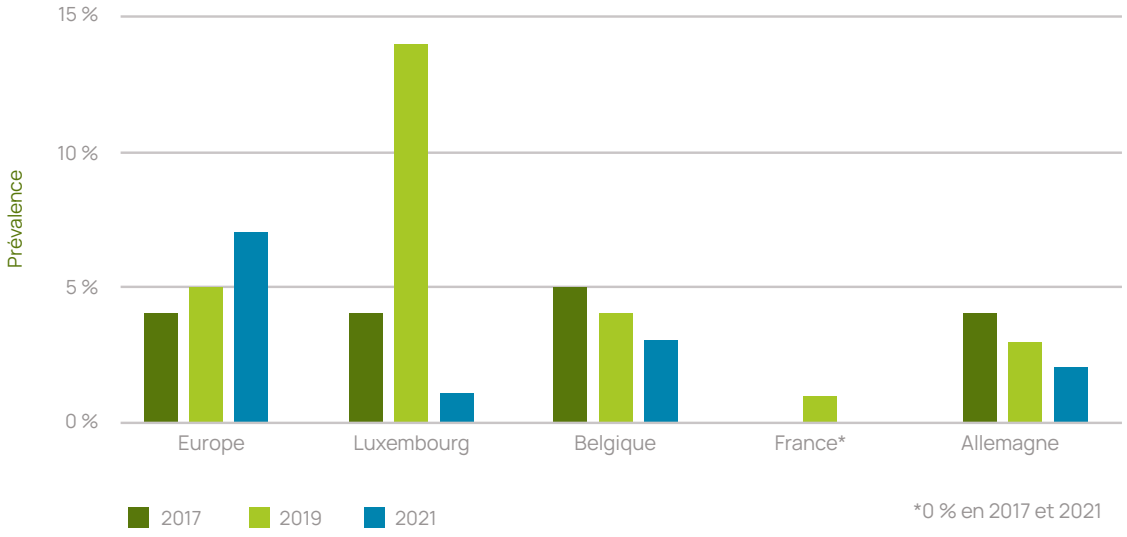


Figure 27 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande bovine au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021

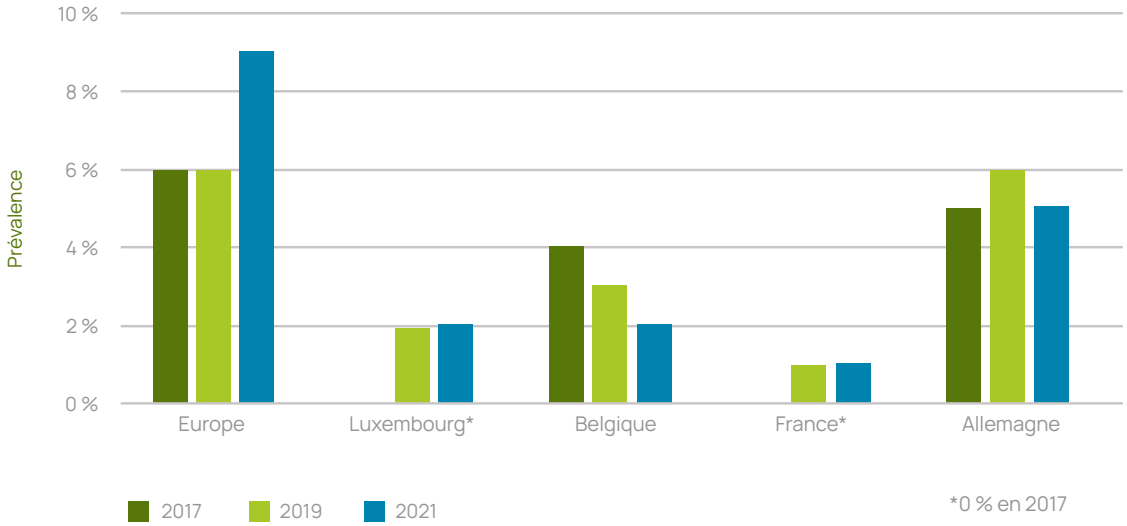


Figure 28 : Prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande porcine au Luxembourg, ses pays frontaliers et en Europe (UE, Norvège, Islande et Suisse) en 2017, 2019 et 2021

4. Présence de résidus d'antibiotiques

4.1. Dans les denrées alimentaires

a) Contexte

Dans le cadre de la Directive 96/23/CE du Conseil, du 29 avril 1996[47], relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits, l'ALVA a mis en place un programme annuel de surveillance. La liste des substances surveillées est fixée à l'annexe I de la Directive et inclut notamment les « substances antibactériennes, y compris sulfamides, quinolones ». Le programme de surveillance est aussi en accord avec le Règlement (UE) No 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009[48] relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Les résultats des analyses sont publiés sur le site de l'EFSA[49].

b) Méthodologie

Les exigences, niveaux et fréquences d'échantillonnage sont fixés dans la Décision de la Commission du 27 octobre 1997 (97/747/CE[50]), et ce, pour chaque produit animal (lait, oeufs, viande de lapin, viande de gibier sauvage et de gibier d'élevage, miel). Par exemple, pour le lait, les échantillons doivent être prélevés uniquement sur du lait cru et de telle sorte qu'il soit toujours possible de remonter jusqu'à l'exploitation d'origine du lait. Le nombre d'échantillons pour chaque produit est déterminé en fonction du niveau de production de chaque État membre.

Au Luxembourg, l'ALVA organise en chaque début d'année, depuis 2006, un plan de surveillance comprenant cinq campagnes d'échantillonnage d'une semaine chacune pour chaque groupe de produits analysé.

Les matrices et les méthodes analytiques sont choisies en fonction du statut de l'antimicrobien (prohibé/autorisé) :

- Pour les substances antimicrobiennes prohibées, les matrices et méthodes analytiques sont choisies afin de maximiser les chances de détection des infractions ;

- Pour les substances antimicrobiennes autorisées, les matrices et méthodes analytiques sont choisies de façon à pouvoir quantifier l'exposition du consommateur et de vérifier l'utilisation correcte par les opérateurs (ex : respect des temps d'attente).

En 2022, toutes les classes d'antibiotiques requises par la Directive 96/23/CE ainsi que d'autres substances jugées pertinentes ont été recherchées.

L'ALVA transmet les résultats de ces analyses à l'EFSA dans le cadre du « chemical monitoring reporting » par voie électronique via la plateforme Data Collection Framework.

Une nouvelle législation européenne en vigueur depuis 2023[51,52] impose un échantillonnage selon une analyse de risques, et dont les résultats seront présentés dans les futurs rapports de surveillance.

c) Résultats

Les résultats des analyses effectuées en 2022 sur les échantillons des espèces et matrices sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous. Aucun résultat non-conforme n'a été détecté, malgré un scope de résidus recherchés très large.

47 http://data.europa.eu/eli/dir/1996/23/oj
48 http://data.europa.eu/eli/reg/2010/37(1)/oj
49 https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-7886
50 EUR-Lex - 31997D0747 - FR - EUR-Lex (europa.eu)
51 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1644
52 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1646

Tableau 8 : Nombre d'échantillons testés (n) selon l'espèce et la matrice au Luxembourg en 2022

Espèce	Groupe de produits	n
Bovins	Viande et abats comestibles, plasma, urine, selles	20
	Lait	175
Ovins	Viande et abats comestibles, plasma, urine	3
Porcins	Viande et abats comestibles, plasma, urine	19
Volaille	Viande et abats comestibles	1
	Oeufs	17
Lapins	Viande et abats comestibles	2
Gibier	Abats comestibles	0
Aquaculture	Caviar	0
Abeilles	Miel	3

4.2. Dans les aliments pour animaux

a) Contexte

Sous condition d'une prescription vétérinaire, certains médicaments vétérinaires peuvent être administrés aux animaux malades par l'intermédiaire des aliments pour animaux ou de l'eau d'abreuvage. Les médicaments vétérinaires sont alors administrés soit via des aliments médicamenteux pour animaux fabriqués, mis sur le marché, prescrits et utilisés conformément au règlement (CE) 4/2019 sur les aliments médicamenteux pour animaux[53], soit via un mélange propre des médicaments prescrits avec les aliments ou avec l'eau d'abreuvage sous la responsabilité du détenteur des animaux.

Tous les établissements manipulant des aliments médicamenteux pour animaux sont obligés de prendre les mesures nécessaires pour éviter la contamination croisée de médicaments vétérinaires dans des aliments pour animaux et eaux d'abreuvage non concernés par l'administration médicamenteuse. Les aliments médicamenteux doivent être utilisés conformément à la prescription vétérinaire émise.

Le Service Contrôle des aliments pour animaux de l'ALVA contrôle le respect des exigences légales en relation avec les aliments médicamenteux dans les établissements ayant des activités dans le secteur des aliments pour animaux. Lors des inspections, le service procède aussi régulièrement au prélèvement d'échantillons d'aliments pour animaux et d'eaux d'abreuvage afin d'y contrôler l'absence de contaminations croisées de médicaments vétérinaires dans les aliments pour animaux, ainsi que l'absence d'utilisations illégales de médicaments par voie orale.

b) Méthodologie

Le respect des exigences légales du règlement (CE) 4/2019 est contrôlé régulièrement auprès des établissements possédant un agrément pour la fabrication, la mise sur le marché ou le transport d'aliments médicamenteux.

Lors des inspections des établissements fabriquant, mettant sur le marché ou transportant des aliments pour animaux, il est contrôlé que les opérateurs n'ont pas d'activités non agréées ou non permises en relation avec les aliments médicamenteux pour animaux.

Au début de chaque année, un plan sur base d'une analyse de risques est dressé, pour déterminer le nombre et les lieux de prélèvement d'aliments pour animaux à contrôler sur l'absence de traces de médicaments vétérinaires et de coccidiostatiques (autorisés comme additifs pour l'alimentation animale). Actuellement l'analyse des échantillons se fait à l'aide d'une méthode microbiologique, mais à l'avenir les analyses se feront par des méthodes chimiques plus performantes. En effet la Commission européenne est en train de définir au niveau européen les méthodes analytiques appropriées, ainsi que des limites maximales harmonisées de contamination croisée pour toutes les substances actives médicinales autorisées dans les aliments pour animaux.

53 http://data.europa.eu/eli/reg/2019/4/oj

c) Résultats

En 2022, 74 échantillons d'aliments pour animaux ont été analysés afin d'identifier la présence de substances antimicrobiennes ou coccidiostatiques. Aucun échantillon ne contenait des traces de substances antimicrobiennes. Tous les échantillons étaient conformes par rapport aux limites maximales de coccidiostatiques (tableau 9), mais 3 des 16 échantillons d'aliments pour porcs contenaient des traces de substances coccidiostatiques (monensine, nicarbazine et salinomycine- Na) largement au-dessous des limites légales autorisées.

Tableau 9 : Nombre d'échantillons analysés par type d'aliments pour animaux au Luxembourg et résultats en 2022

Type d'aliments pour animaux	Nombre d'échantillons analysés	Nombre d'échantillons avec un résultat conforme
Aliments pour bovins	49	49
Aliments d'allaitement pour veaux	1	1
Aliments pour porcs	16	16
Aliments pour volailles	7	7
Aliments pour chevaux	1	1
Total	**74**	**74**

4.3. Dans les eaux de surface

a) Contexte

L'Administration de la gestion de l'eau (AGE) analyse la présence de différents antibiotiques dans les eaux de surface dans différents contextes :

Dans le cadre de la mise en oeuvre de la directive européenne 2013/39/UE sur les substances prioritaires du 12 août 2013 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau[54]

Cette liste de vigilance a pour but de récolter des informations représentatives au niveau du territoire de l'UE sur la présence de certaines substances potentiellement problématiques dans les eaux de surface. La liste de vigilance relative aux substances surveillées est régulièrement actualisée par des décisions d'exécutions[55,56,57,58]. Cette analyse est différente du monitoring de routine de l'AGE pour lequel il n'existe pas de base légale nationale couvrant les antibiotiques.

Le tableau 10 reprend les antibiotiques présents dans la liste de vigilance et analysés par l'AGE. La limite de détection maximale (limite de concentration à partir de laquelle une substance peut être détectée dans un échantillon), la limite de quantification maximale ajoutée par la Commission à partir de 2022 (limite à partir de laquelle une concentration peut être quantifiée pour la substance dans l'échantillon), ainsi que la période d'analyse par l'AGE (toutes les trois déterminées par les décisions européennes) y sont indiquées.

54 http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj
55 http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2015/495/oj
56 http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/840/oj
57 http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2020/1161/oj
58 http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2022/1307/oj

Tableau 10 : Antibiotiques analysés dans les eaux de surface par l'AGE sur les différentes périodes de la liste de vigilance

Antibiotique/Groupe d'antibiotiques	2015	2018	2020	2022		Période d'Analyse AGE (sous-traitance)
	Limite de détection maximale	Limite de détection maximale	Limite de détection maximale	Limite de détection maximale	Limite de quantification maximale	
	[ng L-1]	[ng L-1]	[ng L-1]	[ng L-1]	[ng L-1]	
Erythromycine	90	19				2016-2020
Clarithromycine						
Azithromycine						
Amoxicilline		78	78			Fin 2018-2022
Ciprofloxacine		89	89			Fin 2018-2022
Sulfaméthoxazole			100	100		2021-
Triméthoprime			100	100		2021-
Clindamycine					44	2023-
Ofloxacine					26	2023-

A l'heure actuelle, au Luxembourg, il n'existe pas de normes de qualité environnementale (NQE) concernant la présence d'antibiotiques dans les eaux de surface. Au niveau européen, l'annexe de la proposition de la Commission européenne pour les nouvelles substances prioritaires[59] contient des propositions de limites pour trois antibiotiques : azithromycine, érythromycine et clarithromycine. Ce texte sera adapté dans le contexte national dans un avenir proche après les négociations en cours et le vote final sur la directive.

Dans le cadre du monitoring extraordinaire

L'AGE conduit par périodes un monitoring dit extraordinaire, pour lequel un nombre de sites, molécules et autres paramètres sont déterminés. Par exemple, en 2020 et 2022, parmi les micropolluants organiques recherchés et analysés, se trouvaient les antibiotiques suivants : amoxicilline, ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine (et déhydrato-érythromycine), sulfaméthoxazole (et N4-sulfaméthoxazole), triméthoprime et azithromycine.

Dans le cadre de la réalisation de la quatrième étape épuratoire sur les stations d'épuration (STEP) luxembourgeoises

Dans le cadre de la réalisation de la quatrième étape épuratoire sur les stations d'épuration (STEP) luxembourgeoises qui a pour but d'éliminer les micropolluants organiques, et donc aussi les antibiotiques, des analyses sont réalisées dans le cadre du screening requis dans l'étude de faisabilité. Dans ce screening, une sélection de micropolluants est analysée au niveau des STEP (entrée et sortie) et dans les cours d'eau en amont et en aval de la STEP. La liste de substances contient les antibiotiques suivants : amoxicilline, azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine (et déhydrato-érythromycine-A) et sulfaméthoxazole (et N-acetylsulfaméthoxazole).

Les résultats du screening ne sont pas encore disponibles et ne sont pas présentés dans le rapport. Cependant, on peut avoir un aperçu de la situation au Luxembourg et dans la Grande Région sur la plateforme de la Grande Région dédiée aux micropolluants (https://comingreat.eu/).

b) Méthodologie

D'après la directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013[60], le Luxembourg n'a besoin d'analyser les substances de la liste de vigilance qu'à partir de prélèvements d'un seul site du territoire une fois par an. Cependant, afin de recueillir plus d'informations, l'AGE a décidé d'analyser deux sites sur deux fleuves représentatifs du territoire (l'Alzette à Ettelbruck et la Sûre en amont d'Erpeldange), deux fois par an (été et hiver), et depuis 2019 quatre fois par an. Les analyses de ces échantillons sont sous-traitées à l'étranger car pour l'instant le laboratoire interne ne dispose pas encore de méthode d'analyse adéquate. Il s'agit d'échantillons ponctuels.

L'AGE envoie les données à la Commission européenne. Ces données sont publiées sur le site de l'agence européenne de l'environnement (de 2016-2019 : https://cdr.eionet.europa.eu/lu/eea/wise_soe/wise4/ et à partir de 2020 : https://cdr.eionet.europa.eu/lu/eea/wise_soe/wise6).

Pour le monitoring extraordinaire, la méthodologie est la même, les échantillons sont également des échantillons ponctuels prélevés trois fois par an. Les points de prélèvement du monitoring extraordinaire sont indiqués sur la carte de la figure 29. Les données du monitoring extraordinaire ne sont pas publiées mais elles sont accessibles à la demande (demande à faire à l'AGE sur : https://eau.gouvernement.lu/fr/services-aux-citoyens/demande-de-donnees.html).

59 http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj
60 EUR-Lex - 32013L0039 - FR - EUR-Lex (europa.eu)

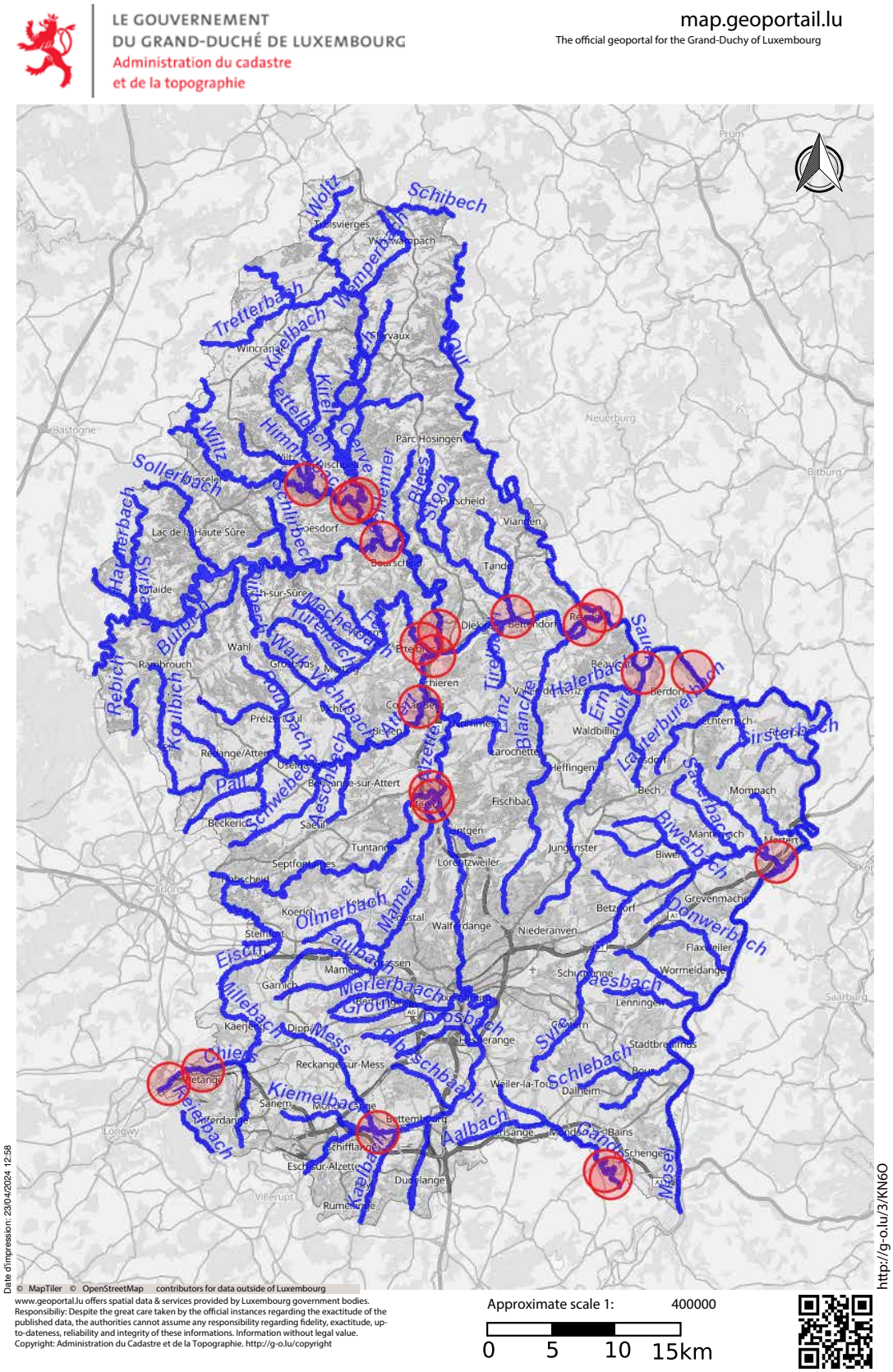


Figure 29 : Points de prélèvement des échantillons dans les eaux de surface (monitoring extraordinaire)

c) Résultats

Les figures 30 et 31 représentent les résultats des campagnes de mesure dans le cadre de la liste de vigilance et du monitoring extraordinaire pour les antibiotiques macrolides (azithromycine, clarithromycine et érythromycine) pour les stations Alzette à Ettelbruck (figure 30) et la Sûre à Erpeldange (figure 31). Ces antibiotiques ont été prélevés aux dates indiquées dans le cadre de la liste de vigilance jusqu'en début 2020 et dans le cadre du monitoring extraordinaire en 2020 et 2022. Les NQE proposées par la Commission européenne pour ces trois antibiotiques[61] sont également reprises dans les graphiques. Si la concentration mesurée est sous la limite de quantification, l'antibiotique n'est pas représenté dans le graphique.

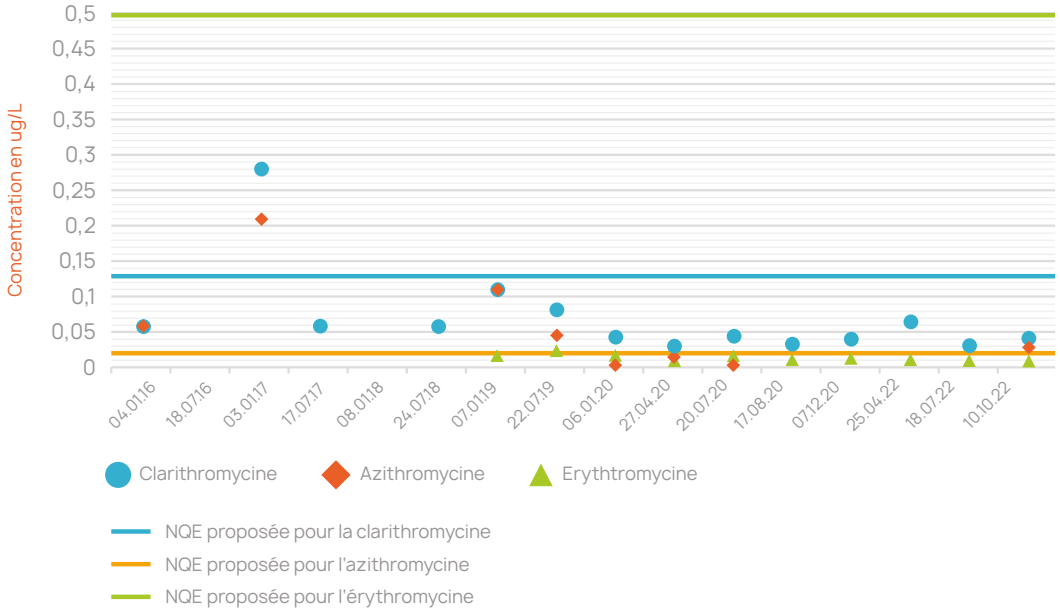


Figure 30 : Concentrations des antibiotiques macrolides mesurés lors des campagnes de la liste de vigilance (2016-2020) et des campagnes extraordinaires (2020, 2022) pour l'Alzette à Ettelbruck (échantillons ponctuels)

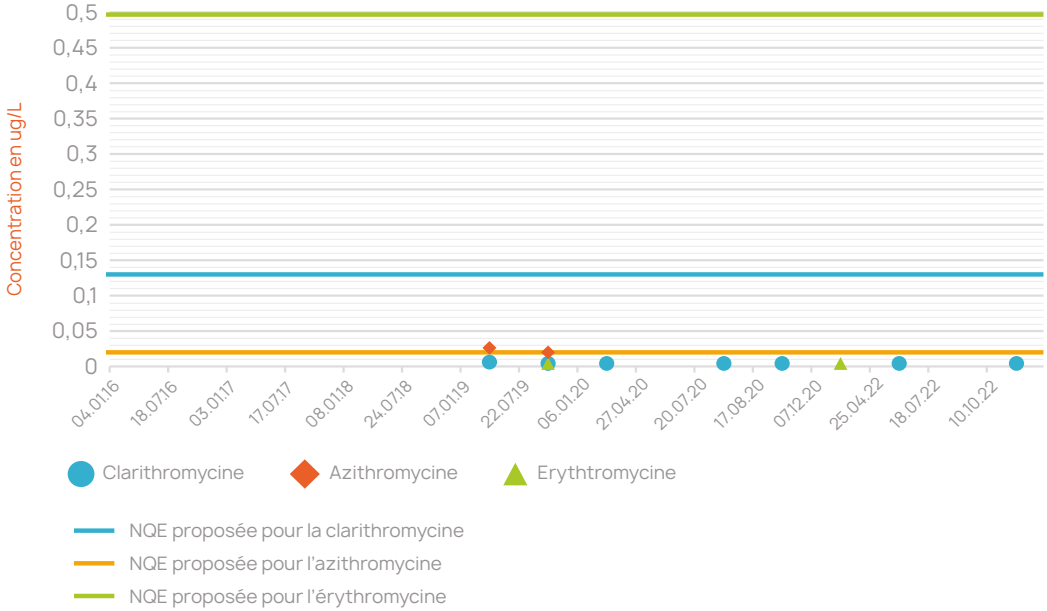


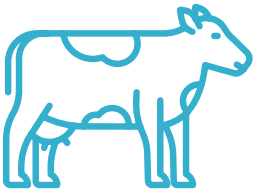
Figure 31 : Concentrations des antibiotiques macrolides mesurés lors des campagnes de la liste de vigilance (2016-2020) et des campagnes extraordinaires (2020, 2022) pour la Sûre à Erpeldange (échantillons ponctuels)

61 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52022PC0540

Selon les données de 2018 à 2022 (non publiées), les concentrations des trois macrolides n'ont pas ou très rarement pu être quantifiées dans les échantillons de la Sûre. Au niveau de l'Alzette, des concentrations d'azithromycine et de clarithromycine ont été détectées et quantifiées entre 30 et 280 ng/L. Une augmentation relative des concentrations en hiver dans les cours d'eau n'a pas été observée ni dans l'Alzette ni dans la Sûre. Ceci est probablement dû à une plus grande dilution dans les cours d'eau des concentrations en sortie des stations d'épuration en hiver, et inversement des dilutions moins importantes en été à cause des débits réduits dans les cours d'eau. Le fait de détecter les antibiotiques plus souvent et dans des concentrations beaucoup plus importantes (facteur 10) au niveau de l'Alzette comparée à la Sûre n'est pas surprenant. L'Alzette est soumise à une pression urbaine (par exemple : effluents de stations d'épuration) beaucoup plus forte que la Sûre, vu le nombre d'habitants et l'activité économique dans les bassins versants respectifs. L'érythromycine n'a pu être quantifiée dans aucun des échantillons de 2016 et 2017. Les années suivantes, des détections et quantifications étaient présentes mais à un niveau bien plus bas que les autres macrolides.

Notons qu'à ce stade aucune NQE pour les eaux de surface n'est en vigueur pour aucun des trois macrolides, mais en se basant sur la proposition de la mise à jour de la directive sur les substances prioritaires publiée en octobre 2022[62] qui propose des NQE pour les trois macrolides, les données suggèrent à ce stade que la situation ne serait critique que pour l'azithromycine dans l'Alzette. D'autre part, on se base sur des informations très restreintes et la future obligation d'analyser ces substances dans toutes les masses d'eaux de surface va sensiblement augmenter la quantité de données et permettre de mieux évaluer la présence et l'impact de ces substances.

En 2020 et 2022, des résidus antibiotiques ont été analysés lors du monitoring extraordinaire sur une vingtaine de points d'échantillonnage (figure 29). La clarithromycine, l'érythromycine et le sulfaméthoxazole ont été quantifiés dans presque l'entièreté des échantillons et ceci indépendamment de la saison (deux échantillonnages par station en 2020 et trois en 2022). Les antibiotiques azithromycine, triméthoprime et le métabolite N4-sulfaméthoxazole ont été moins souvent quantifiés. Pour l'amoxicilline et la ciprofloxacine la grande majorité des échantillons était au-dessous de la limite de quantification de 20 ng/L et 30 ng/L respectivement.



62 http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj

5. Discussion et Conclusion

Ce premier rapport sur la surveillance de la consommation d'antibiotiques, de l'antibiorésistance et de la présence de résidus d'antibiotiques reprend les données nationales principales de surveillance disponibles pour l'année la plus proche. Plusieurs informations notables et constats en ressortent :

La consommation humaine d'antibiotiques au Luxembourg en milieux communautaire et hospitalier a diminué en 2020 et 2021 mais a augmenté de nouveau en 2022 sans pour autant atteindre le niveau de 2019 pour le milieu communautaire (avant la pandémie COVID-19). L'augmentation de la consommation totale d'antibiotiques par rapport à 2021 est en accord avec l'augmentation du nombre de cas d'infections en 2022[63]. Si la consommation humaine au Luxembourg est plus faible que la consommation moyenne européenne, des efforts restent néanmoins à faire pour privilégier l'usage d'antibiotiques du groupe Access afin d'atteindre l'objectif UE de 65% de la consommation totale d'antibiotiques en 2030[64]. Il faut également continuer à promouvoir l'utilisation d'antibiotiques à spectre étroit et encourager certaines interventions non-pharmaceutiques simples qui ont pourtant fait leurs preuves comme l'hygiène des mains ou le port du masque par les personnes malades.

La consommation animale d'antibiotiques au Luxembourg est en baisse depuis 2013 et le Luxembourg est l'un des plus petits consommateurs d'Europe (tiers inférieur). Cependant, les chiffres actuels concernent uniquement les ventes d'antibiotiques au Luxembourg et ne reflètent pas les quantités réellement dispensées dans le pays. C'est pourquoi les données d'utilisation des antibiotiques vétérinaires (collectées depuis 2023) sont attendues afin de mieux refléter la consommation réelle au Luxembourg.

La résistance aux antibiotiques recherchée dans les prélèvements invasifs en milieu hospitalier en santé humaine en 2022 a diminué par rapport à 2021 mais aussi par rapport à 2019 (année de référence avant la pandémie COVID-19) pour la plupart des couples 'germes-antibiotiques'. Les diminutions de la résistance à l'ampicilline chez *E. coli*, la résistance aux aminosides chez *K. pneumoniae* et la résistance combinée chez *K. pneumoniae* sont statistiquement significatives. Concernant le cas particulier des maladies et zoonoses d'origine alimentaire et hydrique, la baisse statistiquement significative de la résistance à l'ampicilline dans les salmonelloses en 2022 par rapport à 2020 est une bonne nouvelle alors que la résistance aux fluoroquinolones a significativement augmenté pendant la même période rappelant que la vigilance reste d'actualité quant à l'usage des fluoroquinolones.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques en santé animale ne concerne que les animaux producteurs de denrées alimentaires. Les résultats de 2020 et 2021 montrent que la sensibilité des bactéries commensales indicatrices *E. coli* aux antibiotiques testés est de 50,5% ce qui est mieux que la moyenne européenne en 2020-2021. D'autre part, il faut faire attention au risque élevé de sélection de germes BLSE et/ou AmpC quand les diarrhées de veaux sont traitées par aminopénicillines.

En termes de sécurité alimentaire, les analyses d'échantillons de produits locaux et de produits importés de l'étranger montrent une diminution de la prévalence d'*E. coli* BLSE et/ou AmpC dans la viande de poulet, dans la viande bovine et dans la viande porcine. Toutefois, elle reste au-dessus de la moyenne européenne pour la viande de poulet (en 2016, 2018 et 2020).

Les recherches de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires et dans les aliments pour animaux n'ont détecté aucun résidu non-conforme de substances antimicrobiennes. Cependant, la méthodologie des prochaines analyses concernant la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires se basera sur un échantillonnage selon une analyse de risques imposée par la nouvelle législation européenne. Cela permettra un affinement de la recherche de ces résidus correspondant à la situation propre de chaque pays, y compris le Luxembourg.

63 Rapport épidémiologique des maladies transmissibles au Luxembourg - 2022 - Portail Santé - Luxembourg (public.lu)
64 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)

La recherche de résidus d'antibiotiques dans les eaux de surface a commencé avec la recherche de macrolides (clarithromycine, azithromycine et érythromycine) et s'élargit à d'autres familles d'antibiotiques. Cependant, le nombre restreint d'analyses et de résidus analysés ainsi que l'absence de NQE ne permettent pas de tirer des conclusions. Quand les NQE entreront en vigueur, plus d'analyses seront possibles, plus de résidus seront analysés, et l'évaluation de l'impact des substances détectées sera dès lors possible.

Dans le cadre de la surveillance des infections associées aux soins, des enquêtes de prévalence ponctuelles portant sur les infections associées aux soins et sur l'utilisation des traitements antimicrobiens sont réalisées tous les cinq ans. Les derniers résultats étant de 2016 – 2017, ils n'ont pas été partagés dans ce rapport.

L'objectif de ce rapport étant de compiler les principales données nationales de surveillance est atteint. Les données disponibles offrent un état des lieux de la situation au Luxembourg dont on pourra suivre l'évolution d'année en année. Les actions de santé publique pourront être ainsi adaptées afin d'optimiser la lutte contre l'antibiorésistance.

Dans les prochaines versions, un effort supplémentaire sera fourni afin d'uniformiser l'année de référence et ainsi avoir pour toutes les sections, quand cela est possible, la même période de suivi, et pouvoir établir des liens entre les différentes parties. D'autre part, le Conseil de l'UE a adopté en juin 2023 la recommandation relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé »[65]. Des objectifs en matière de consommation et de résistance aux antimicrobiens y sont par ailleurs indiqués et ces objectifs sont à atteindre d'ici 2030 à partir de l'année de référence 2019. Il sera intéressant de suivre l'évolution du Luxembourg en ce qui concerne l'atteinte de ces objectifs et d'en définir d'autres propres au contexte national alignés eux aussi sur les objectifs de la recommandation du Conseil de l'UE.

65 Recommandation du Conseil relative au renforcement des actions de l'Union visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre d'une approche Une seule santé (europa.eu)

Annexe 1 : Contributeurs au rapport*

Groupe de travail Surveillance du PNA (par ordre alphabétique)

Andlauer Emmanuelle, Association des pharmaciens hospitaliers de Luxembourg
Bechet Tom, Administration de la gestion de l'eau
Bourg Manon, Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat
Frieden Claude, Caisse Nationale de Santé
Mousel Danièle, Administration de la gestion de l'eau
Mzabi Alexandre, Direction de la santé
Perrin Monique, Laboratoire national de Santé
Schoos Alexandra, Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat
Schoos Jean, Association des Vétérinaires du Grand-duché de Luxembourg
Saleh Stéphanie, Direction de la santé
Schummer Carole, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
Staub Thérèse, Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses
Trezzi Jean, Administration de l'environnement
Weber Pierre, Syndicat des pharmaciens luxembourgeois

Coordinatrices du PNA

Glaesener Jenny, Direction de la santé
Varret Clémence, Direction de la santé

Autres contributeurs

Coner Caroline, Direction de la santé
Debacker Martine, Direction de la santé
Gillé Eric, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
Knepper Viviane, Association des Pharmaciens Hospitaliers de Luxembourg
Merten Caroline, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
Schaul Frank, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire

Comité de suivi des plans nationaux

Darmian Julien, Direction de la santé
Hengy Clément, Direction de la santé
Majerus Patrick, Direction de la santé
Rivero Yaiza, Direction de la santé

*Affiliations au moment de la rédaction du rapport, les noms des institutions sont repris tels qu'ils étaient au moment de la rédaction du rapport et peuvent avoir été modifiés par la suite.

Annexe 2 : Membres du comité national antibiotiques

Au moment de la rédaction du rapport (par ordre alphabétique)*

Présidents

Darmian Julien, Direction de la santé
Wildschutz Félix, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire

Membres effectifs

De la Fuente Isabel, Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses
Demoisy Xavier, Représentant des Infirmiers hygiénistes
Frieden Claude, Caisse Nationale de Santé
Knepper Viviane, Association des pharmaciens hospitaliers de Luxembourg
Leclerc Tom, Administration des Services Techniques de l'Agriculture
Mossong Joël, Groupe National de Guidance en matière de Prévention de l'Infection Nosocomiale
Schmit Alain, Association des médecins et des médecins dentistes
Schmit Jean-Claude, Direction de la santé
Schmit Marc, Division de la pharmacie et des médicaments
Schockmel Gérard, Fédération des hôpitaux luxembourgeois
Schoos Alexandra, LMVE
Schoos Jean, Association des Médecins Vétérinaires du Grand-Duché de Luxembourg
Sibenaler Claude, Ministère de la Famille
Staub Thérèse, Service national des maladies infectieuses
Thill Sonja, Ministère de l'Environnement, du Climat et du Développement Durable
Vaessen Marc, Chambre d'Agriculture
Vanetti Annick, Collège médical
Vedder Jacob, Collège vétérinaire

Membres suppléants

Becker Jacqueline, Ministère de la Famille
Bourg Manon, Laboratoire de Médecine vétérinaire de l'Etat
Droesch Dominique, Caisse Nationale de Santé
Fraix Christine, Association des pharmaciens hospitaliers de Luxembourg
Gaspard Josiane, Collège vétérinaire
Merten Caroline, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
Mischo Yves, Syndicat des pharmaciens luxembourgeois
Schmit Françoise, Représentant des Infirmiers hygiénistes
Steichen Guillaume, Association des médecins et des médecins dentistes
Stein Romain, Collège médical
Vaessen Christiane, Chambre d'Agriculture

* Les noms des institutions sont repris tels qu'ils étaient au moment de la rédaction du rapport et peuvent avoir été modifiés par la suite.

Au moment de la validation du rapport (par ordre alphabétique) *

Présidents

Darmian Julien, Direction de la santé
Wildschutz Félix, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire

Membres effectifs

Bechet Tom, Administration de la gestion de l'eau
De la Fuente Isabel, Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses
Demoisy Xavier, Représentant des Infirmiers hygiénistes
Ewerard Martine, Confédération des Organismes Prestataires d'Aides et de Soins
Frieden Claude, Caisse Nationale de Santé
Huberty Sarah, Ministère de la Famille
Knepper Viviane, Association des pharmaciens hospitaliers de Luxembourg
Leclerc Tom, Administration des Services Techniques de l'Agriculture
Mossong Joël, Groupe National de Guidance en matière de Prévention de l'Infection Nosocomiale
Schmit Alain, Association des médecins et des médecins dentistes
Schmit Jean-Claude, Direction de la santé
Schmit Marc, Direction de la santé
Schoos Jean, Association des Médecins Vétérinaires du Grand-Duché de Luxembourg
Staub Thérèse, Service national des maladies infectieuses
Thill Sonja, Ministère de l'Environnement, du Climat et du Développement Durable
Trezzi Jean, Administration de l'environnement
Vaessen Marc, Chambre d'Agriculture
Vanetti Annick, Collège Médical
Vedder Jacob, Collège Vétérinaire

Membres suppléants

Alves Bruno, Ministère de l'Environnement, du Climat et de la Biodiversité
Becker Jacqueline, Ministère de la Famille
Bormann Jeanne, Administration des Services Techniques de l'Agriculture
Bourg Manon, Laboratoire de Médecine vétérinaire de l'Etat
Catel Luc, Association des Médecins Vétérinaires du Grand-Duché de Luxembourg
Droesch Dominique, Caisse National de Santé
Fraix Christine, Association des pharmaciens hospitaliers de Luxembourg
Gaspard Josiane, Collège vétérinaire
Merten Caroline, Administration luxembourgeoise vétérinaire et alimentaire
Mischo Yves, Syndicat des Pharmaciens luxembourgeois
Schmit Françoise, Représentant des Infirmiers hygiénistes
Steichen Guillaume, Association des médecins et médecins dentistes
Stein Romain, Collège médical
Uwizeye Marie Louise, Administration de la gestion de l'eau
Vaessen Christiane, Chambre d'Agriculture

* Les noms des institutions sont repris tels qu'ils étaient au moment de la rédaction du rapport et peuvent avoir été modifiés par la suite.

Annexe 3 : Codes ATC des antibiotiques à usage systemique (J01) – liste OMS 2023[66]

J01A	tétracyclines
J01AA	tétracyclines
J01AA01	déméclocycline
J01AA02	doxycycline
J01AA03	chlortétracycline
J01AA04	lymécycline
J01AA05	métacycline
J01AA06	oxytétracycline
J01AA07	tétracycline
J01AA08	minocycline
J01AA09	rolitétracycline
J01AA11	clomocycline
J01AA12	tigécycline
J01AA13	éravacycline
J01AA14	sarécycline
J01AA15	omadacycline
J01AA20	combinaisons de tétracyclines
J01AA56	oxytétracycline, associations
J01B	amphénicols
J01BA	amphénicols
J01BA01	chloramphénicol
J01BA02	thiamphénicol
J01BA52	thiamphénicol, associations
J01C	bêta-lactamines, pénicillines
J01CA	pénicillines à large spectre
J01CA01	ampicilline
J01CA02	pivampicilline
J01CA03	carbénicilline
J01CA04	amoxicilline
J01CA05	carindacilline

J01CA06	bacampicilline
J01CA07	épicilline
J01CA08	pivmecillinam
J01CA09	azlocilline
J01CA10	mezlocilline
J01CA11	mecillinam
J01CA12	pipéracilline
J01CA13	ticarcilline
J01CA14	métampicilline
J01CA15	talampicilline
J01CA16	sulbénicilline
J01CA17	témocilline
J01CA18	hétacilline
J01CA19	aspoxicilline
J01CE	pénicillines sensibles aux β-lactamases
J01CE01	benzylpénicilline
J01CE02	phénoxyméthylpénicilline
J01CE03	propicilline
J01CE04	azidocilline
J01CE05	phénéticilline
J01CE06	pénamécilline
J01CE07	clométocilline
J01CE08	benzathine benzylpénicilline
J01CE09	procaïne benzylpénicilline
J01CE10	benzathine phénoxyméthylpénicilline
J01CE30	benzathine phénoxyméthylpénicilline, associations
J01CF	pénicillines résistantes aux β-lactamases
J01CF01	dicloxacilline
J01CF02	cloxacilline

66 WHOCC - ATC/DDD Index

J01CF03	méticilline
J01CF04	oxacilline
J01CF05	flucloxacilline
J01CF06	nafcilline
J01CG	Inhibiteurs de β-lactamases
J01CG01	sulbactam
J01CG02	tazobactam
J01CR	combinaisons de pénicillines, y compris associations de pénicillines avec un inhibiteur de β-lactamases
J01CR01	ampicilline et inhibiteur de β-lactamases
J01CR02	amoxicilline et inhibiteur de β-lactamases
J01CR03	ticarcilline et inhibiteur de β-lactamases
J01CR04	sultamicilline
J01CR05	pipéracilline et inhibiteur de β-lactamases
J01CR50	combinaisons de pénicillines
J01D	autres bêta-lactamines
J01DB	céphalosporines de première génération
J01DB01	céfalexine
J01DB02	céfaloridine
J01DB03	céfalotine
J01DB04	céfazoline
J01DB05	céfadroxil
J01DB06	céfazedone
J01DB07	céfatrizine
J01DB08	céfapirine
J01DB09	céfradine
J01DB10	céfacétrile
J01DB11	céfroxadine
J01DB12	céftézole
J01DC	céphalosporines de deuxième génération
J01DC01	céfoxitine
J01DC02	céfuroxime
J01DC03	cefamandole
J01DC04	céfaclor

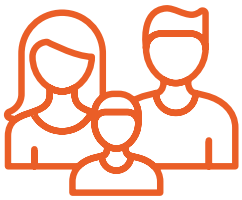
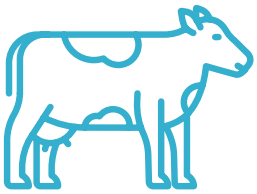
J01DC05	céfotétan
J01DC06	céfonicide
J01DC07	céfotiame
J01DC08	loracarbef
J01DC09	cefmétazole
J01DC10	cefprozil
J01DC11	céforanide
J01DC12	cefminox
J01DC13	cefbuperazone
J01DC14	flomoxef
J01DD	céphalosporines de troisième génération
J01DD01	céfotaxime
J01DD02	ceftazidime
J01DD03	cefsulodine
J01DD04	ceftriaxone
J01DD05	cefmenoxime
J01DD06	latamoxef
J01DD07	ceftizoxime
J01DD08	céfixime
J01DD09	céfodizime
J01DD10	céfétamet
J01DD11	cefpiramide
J01DD12	céfoperazone
J01DD13	cefpodoxime
J01DD14	ceftibuten
J01DD15	cefdinir
J01DD16	cefditorène
J01DD17	cefcapène
J01DD18	ceftéram
J01DD51	céfotaxime et inhibiteur β-lactamases
J01DD52	ceftazidime et inhibiteur β-lactamases
J01DD54	ceftriaxone, associations
J01DD62	céfopérazone et inhibiteur de β-lactamases
J01DD63	ceftriaxone et inhibiteur de β-lactamases

J01DD64	cefpodoxime et inhibiteur de β-lactamases
J01DE	céphalosporines de quatrième génération
J01DE01	céfépime
J01DE02	cefpirome
J01DE03	céfozoprane
J01DF	monobactames
J01DF01	aztréonam
J01DF02	carumonam
J01DH	carbapénèmes
J01DH02	méropénème
J01DH03	ertapénème
J01DH04	doripénème
J01DH05	biapénème
J01DH06	tébipénème pivoxil
J01DH51	Imipénème et cilastatine
J01DH52	méropénème et vaborbactam
J01DH55	panipénème et bétamiprone
J01DH56	imipénème, cilastatine et relebactam
J01DI	autres céphalosporines et pénèmes
J01DI01	ceftobiprole médocaril
J01DI02	ceftaroline fosamil
J01DI03	faropénème
J01DI04	céfidérocol
J01DI54	ceftolozane et inhibiteur de β-lactamases
J01E	sulfonamides et triméthoprime
J01EA	triméthoprime et dérivés
J01EA01	triméthoprime
J01EA02	brodimoprime
J01EA03	iclaprime
J01EB	sulfonamides à courte durée d'action
J01EB01	sulfaisodimidine
J01EB02	sulfaméthizole

J01EB03	sulfadimidine
J01EB04	sulfapyridine
J01EB05	sulfafurazole
J01EB06	sulfanilamide
J01EB07	sulfathiazone
J01EB08	sulfathiourea
J01EB20	associations
J01EC	sulfonamides à durée d'action intermédiaire
J01EC01	sulfaméthoxazole
J01EC02	sulfadiazine
J01EC03	sulfamoxole
J01EC20	associations
J01ED	sulfonamides à longue d'action intermédiaire
J01ED01	sulfadiméthoxine
J01ED02	sulfalène
J01ED03	sulfamétomidine
J01ED04	sulfamétoxydiazine
J01ED05	sulfamethoxypyridazine
J01ED06	sulfapérine
J01ED07	sulfamérazine
J01ED08	sulfaphénazole
J01ED09	sulfamazone
J01F	macrolides, lincosamides et streptogramines
J01FA	macrolides
J01FA01	érythromycine
J01FA02	spiramycine
J01FA03	midécamycine
J01FA05	oléandomycine
J01FA06	roxithromycine
J01FA07	josamycine
J01FA08	troléandomycine

J01FA09	clarithromycine
J01FA10	azithromycine
J01FA11	miocamycine
J01FA12	rokitamycine
J01FA13	dirithromycine
J01FA14	flurithromycine
J01FA15	télithromycine
J01FA16	solithromycine
J01FF	lincosamides
J01FF01	clindamycine
J01FF02	lincomycine
J01FG	streptogramines
J01FG01	pristinamycine
J01FG02	quinupristine/dalfopristine
J01G	aminoglycosides
J01GA	streptomycines
J01GA01	streptomycine
J01GA02	streptoduocine
J01GB	Autres aminoglycosides
J01GB01	tobramycine
J01GB03	gentamicine
J01GB04	kanamycine
J01GB05	néomycine
J01GB06	amikacine
J01GB07	nétilmicine
J01GB08	sisomicine
J01GB09	dibékacine
J01GB10	ribostamycine
J01GB11	isépamicine
J01GB12	arbékacine
J01GB13	békanamycine
J01GB14	plazomicine

J01M	quinolones antibactériennes
J01MA	fluoroquinolones
J01MA01	ofloxacine
J01MA02	ciprofloxacine
J01MA03	péfloxacine
J01MA04	énoxacine
J01MA05	témafloxacine
J01MA06	norfloxacine
J01MA07	lomefloxacine
J01MA08	fléroxacine
J01MA09	sparfloxacine
J01MA10	rufloxacine
J01MA11	grépafloxacine
J01MA12	lévofloxacine
J01MA13	trovafloxacine
J01MA14	moxifloxacine
J01MA15	gémifloxacine
J01MA16	gatifloxacine
J01MA17	prulifloxacine
J01MA18	pazufloxacine
J01MA19	garénoxacine
J01MA21	sitafloxacine
J01MA22	tosufloxacine
J01MA23	délafloxacine
J01MA24	lévonadifloxacine
J01MA25	lascufloxacine
J01MB	autres quinolones
J01MB01	rosoxacine
J01MB02	acide nalidixique
J01MB03	acide piromidique
J01MB04	acide pipémidique
J01MB05	acide oxolinique

J01MB06	cinoxacine
J01MB07	fluméquine
J01MB08	némonoxacine
J01R	associations d'antibactériens
J01RA	associations d'antibactériens
J01RA01	pénicillines, associations avec d'autres antibactériens
J01RA02	sulfonamides, associations avec d'autres antibactériens (excepté triméthoprime)
J01RA03	céfuroxime et métronidazole
J01RA04	spiramycine et métronidazole
J01RA05	lévofloxacine et ornidazole
J01RA06	céfépime et amikacine
J01RA07	azithromycine, fluconazole et secnidazole
J01RA08	tétracycline et oléandomycine
J01RA09	ofloxacine et ornidazole
J01RA10	ciprofloxacine et métronidazole
J01RA11	ciprofloxacine et tinidazole
J01RA12	ciprofloxacine et ornidazole
J01RA13	norfloxacine et tinidazole
J01RA14	norfloxacine et métronidazole
J01RA15	céfixime et ornidazole
J01RA16	céfixime et azithromycine
J01X	autres antibactériens
J01XA	glycopeptides antibactériens
J01XA01	vancomycine
J01XA02	teicoplanine
J01XA03	télavancine
J01XA04	dalbavancine

J01XA05	oritavancine
J01XB	polymyxines
J01XB01	colistine
J01XB02	polymyxine B
J01XC	antibactériens stéroïdes
J01XC01	acide fusidique
J01XD	dérivés imidazolés
J01XD01	métronidazole
J01XD02	tinidazole
J01XD03	ornidazole
J01XE	dérivés du nitrofurane
J01XE01	nitrofurantoïne
J01XE02	nifurtoinol
J01XE03	furazidine
J01XE51	Nitrofurantoïne, associations
J01XX	autres antibactériens
J01XX01	fosfomycine
J01XX02	xibornol
J01XX03	clofoctol
J01XX04	spectinomycine
J01XX05	methénamine
J01XX06	acide mandélique
J01XX07	nitroxoline
J01XX08	linézolide
J01XX09	daptomycine
J01XX10	bacitracine
J01XX11	tédizolide
J01XX12	léfamuline