Effets et conséquences de l'antibiosupplémentation sur la résistance des entérobactéries du bétail

Autor(en): **Pohl, P.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **125 (1983)**

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-590594

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *125,* 233–243, 1983

III. Antimikrobielle Stoffe und die Umwelt

Effets et conséquences de l'antibiosupplémentation sur la résistance des entérobactéries du bétail

P. Pohl

1. Les effets directs de l'antibio-supplémentation

Les effets des antibiotiques sur l'évolution d'une population bactérienne, telle par exemple la flore de l'intestin, dépendent de nombreux facteurs dont en particulier la composition initiale de la population.

S'il s'agit d'une population résistante à l'antibiotique administré, il ne la modifiera pas sensiblement. Un exemple en est donné au tableau 1 qui résume les résultats d'une expérience au cours de laquelle l'on a fait ingérer un aliment contenant 15 ppm de tétracycline à des porcs dont la majorité des colibacilles intestinaux résistaient à cet agent. On constate que la tétracycline n'a guère d'effet sur la résistance de la flore.

Si la population est mixte, constituée à la fois d'individus résistants à l'agent administré et d'individus qui lui sont sensibles on peut prédire que l'agent y fera dominer les résistants. C'est ce que l'on observe au cours d'une seconde expérience (cfr tableau 2) dans laquelle on a ajouté 20 ppm de chloramphénicol à l'aliment de porcs dont la flore intestinale contenait avant médication, quelques rares individus qui lui résistaient. Très rapidement l'entièreté de la flore lui devient insensible.

Enfin si la population bactérienne n'est constituée que d'individus sensibles on pourrait prédire qu'elle décroisse ou éventuellement disparaisse sous l'action de l'antibiotique. Toutefois, il ne s'agit-là que d'un modèle théorique qui ne pourrait être réalisé seulement que dans un environnement clos. Or les systèmes biologiques sont ouverts et connaissent des échanges continuels. Il est donc impossible d'affirmer que des individus résistants ne puissent s'y introduire.

C'est bien ce que l'on observe dans les tableaux 3 et 4. Ils résument les effets de l'ampicilline et de la néomycine sur la flore intestinale de porcs dans laquelle nous n'avions observé que des individus sensibles. Très rapidement après l'administration des antibiotiques la presqu'entièreté de la flore leur devient résistante. Comment la résistance se propage-t-elle dans une population? On peut supposer que quelques individus prérésistants y sont sélectionnés par l'antibiotique et parviennent ainsi à remplacer ceux qui lui sont sensibles. Mais en fait, chez les entérobactéries qui peuplent l'intestin des mammifères, les choses ne sont pas aussi simples. Leurs résistances sont en général le fait de plasmides[1] qui en présence d'antibiotique se multiplient et se

[1] Les plasmides sont des éléments génétiques indépendants du chromosome de la bactérie. Ils codent pour de nombreuses propriétés dont en particulier la résistance aux antibiotiques. Ils sont capables dans bien des cas de se transférer d'une bactérie à une autre à laquelle ils apporteront leurs propriétés.

Tableau 1: Effet de la tétracycline sur la flore intestinale du porc

Sem.	antib.	% E. c. résist. à Tc	R-types des résistants à Tc	Groupe O. des résistants à Tc
− 7		100	T - ST - STC	Int. - 106 - 104 - 134
− 6		80	T - ST - STC	Int. - 12 - 7
− 5		100	T - ST - STC	Int. - 15 - 104 - 17 - 117
− 4		100	T - ST	Int. - 28
− 3		80	ST	Int. - 50 - 133
− 2		96	ST	117 - 102
− 1		60	STC	Int. - 132
0	———	80	STC - STCA	Int. - 50 - 56 - 117
+ 1	TC	100	T	Int. - 7 - 15
+ 2	15 ppm	100	T STC	Int. - 25 - 138
+ 3		100	T ST	Int. - 19
+ 4		100	STC	Int. - 7 - 19 - 28
+ 5		100	ST	Int. - 49 - 136
+ 6		100	ST	Int. - 7
+ 7		100	T - ST - STC	Int. - 109 - 110 - 129 - 133
+ 8		100	T - ST - STC	Int. - 99
+ 9		100	T	Int. - 7

Symboles utilisés

Symboles	*résistances à:*	*Symboles*	*résistances à:*
Su	sulfamides	ppm	partie par million
S	streptomycine	groupe O	antigène somatique des *Escherichia coli*
T	tétracycline		
C	chloramphénicol	NT	non typable
K/N	kanamycine/néomycine		
A	ampicilline		
Tp	triméthoprime		

Tableau 2: Effet du chloramphénicol sur la flore intestinale du porc

Sem.	antib.	% E. c. résist. à Cm	R-types des résistants à Cm	Groupe O. des résistants à Cm
− 4		0,1	STC	Int. - 8
− 3		1	STC	Int. - 8
− 2		0		
− 1		0		
0	———	10	STC	Int. - 36
+ 1	Cm	100	STC - STCA	8
+ 2	20 ppm	100	STC TC	Int. - 8
+ 3		100	STC	Int.
+ 4		100	STC	Int. - 117

Tableau 3: Effet de la néomycine sur la flore intestinale du porc

Sem.	antib.	% E. c. résist. à Nm	R-types des résistants à Nm	Groupe O. des résistants à Nm
– 4		0		
– 3		0		
– 2		0		
– 1		0		
0	———	0		
+ 1	Nm	0,001	STCN	Int.
+ 2	20 ppm	80	STCNA STCA	
+ 3		100	STCNA TN	Int. - 15 - 51 - 143
+ 4		100	STCNA SN	Int. - 51

Tableau 4: Effet de l'ampicilline sur la flore intestinale du porc

Sem.	antib.	% E. c. résist. à Am	R-types des résistants à Am	Groupe O. des résistants à Am
– 2		0		
– 1½		0		
– 1		0		
– ½		0		
0	———	0		
+ ½	Am	25	STNA - STA - TA	?
+ 1	20 ppm	75	STNA - STA - TA - SA	
+ 1½		100	STNA - STA	
+ 2		83	STCNA - STA - SA	
+ 2½		100	STNA - STA - TA - SA	
+ 3		93	STNA - STA - SNA	

transfèrent à un nombre considérable d'individus variés auxquels ils confèrent leur information génétique. Un exemple en est donné au tableau 5. Dans ce tableau on présente les déplacements d'un plasmide (pIP55), jour après jour, au sein de la flore colibacillaire d'un porc dont l'aliment est supplémenté par des antibiotiques qui le sélectionnent. En une semaine le plasmide a été observé dans 41 biotypes de colibacilles différents ce qui implique qu'un nombre au moins égal de transferts se sont opérés «in vivo». Quelques rares biotypes se retrouvent plusieurs jours consécutifs et d'autres à quelques jours d'intervalle. Mais plus généralement on constate que le plasmide se déplace d'une souche à l'autre qui après une apparition fugitive sont remplacées à leur tour par de nouvelles souches hôtes.

Les antibiotiques n'ont donc pas sélectionné une ou quelques souches pré-résistantes; ils ont sélectionné un plasmide hébergé tantôt par une souche et tantôt par

Tableau 5: *E. coli* hébergeant le facteur PIP 55

Temps en jours	Biotypes (% par rapport au nombre de souches étudiées)															Nb de souches étudiées
3	A (36)	B (32)	C (29)	D (4)												28
4	E (84)	F (8)	G (8)													13
5	A (22)	C (7)	H (4)	I (40)	J (14)	K (7)	L (4)									28
6	E (3)	H (2)	I (1)	J (12)	K (3)	L (3)	M (12)	N (3)	O (1)	P (39)	Q (3)	R (1)	S (9)	T (9)		120
7	G (40)	U (36)	V (14)	W (10)												119
8	U (1)	W (38)	X (6)	Y (54)	Z1 (1)											118
9	A (2)	B (3)	G (13)	U (2)	V (6)	W (2)	Z2 (10)	Z3 (9)	Z4 (19)	Z5 (1)	Z6 (17)	Z7 (2)	Z8 (5)	Z9 (2)	Z10 (7)	100
10	G (4)	U (7)	V (16)	W (1)	X (3)	Z9 (8)	Z11 (23)	Z12 (8)	Z13 (25)	Z14 (1)	Z15 (2)	Z15 (1)				99

d'autres. L'information génétique dont le plasmide sélectionné est le support déterminera les caractères de résistance de la population. S'il code pour la résistance à un seul antibiotique la pression de cet antibiotique fera dominer dans la population des individus qui lui résistent. Mais s'il code non seulement pour la résistance à cet antibiotique mais encore pour la résistance à n autres agents, cet antibiotique fera dominer, les individus qui résistent à cet agent, mais encore résistent aux n autres agents (cfr tableaux 3 et 4). On y constate que l'utilisation du chloramphénicol fait prédominer dans la flore intestinale des souches résistantes à quatre agents et que l'utilisation de la néomycine fait prédominer des souches résistantes à cinq agents.

Tableau 6: Spectres de résistance induits par différents agents chez les *E. coli* des animaux

Produits utilisés	Spectres R sélectionnés
Tétracycline	S T
Streptomycine	S T
Chloramphénicol	S T C
Ampicilline	S T K A
Kanamycine	S T C K
Arsenic	S A As
Cuivre	S T C Cu

(Modifié de *Gedek,* 1982)

Les propriétés des plasmides permettent donc de comprendre pourquoi l'utilisation d'un seul agent fait apparaître des souches qui résistent à plusieurs.

L'expérience acquise jusqu'à présent fait que nous pouvons en général prévoir quelles résistances apparaissent après utilisation de certains produits. Ainsi le chloramphénicol provoque la résistance à STC; l'ampicilline provoque la résistance à STKA etc. (cfr tableau 6).

Il faut remarquer que de très nombreux plasmides qui déterminent la résistance aux antibiotiques chez les bactéries qui leurs servent d'hôte codent simultanément pour la résistance à des métaux tels le mercure, l'arsenic, le tellure ou le cuivre.

On comprend dès lors que les antibiotiques puissent faire émerger des souches résistantes aux métaux et inversément que les métaux fassent émerger des souches résistantes aux antibiotiques.

Il en est ainsi du cuivre, qui est utilisé dans l'aliment des porcs et qui y provoque l'apparition de souches résistantes à STCCu.

Il est donc nécessaire de connaître les plasmides hébergés par une population, ou les plasmides qui pourraient s'y introduire, si l'on veut prévoir son évolution sous l'effet d'un agent sélecteur.

Pratiquement, si on souhaite éviter la propagation et la dissémination de résistances sous l'effet d'additifs alimentaires on ne devrait utiliser que les seuls produits pour lesquels aucune résistance plasmidique n'a été observée.

Or la liste des résistances à déterminisme plasmidique est très longue (cfr tableau 7) et la gamme des produits que nous pourrions utiliser sans danger est de ce fait très réduite.

Tableau 7: Résistances contrôlées par les plasmides

Bactéries	
Gram positives	Gram négatives
Chloramphénicol	Chloramphénicol
Bêta-lactamines	Bêta-lactamines
Macrolides	
Aminoglycosides	Aminoglycosides
Tétracyclines	Tétracyclines
	Sulfamides
	Triméthoprime
Acide fusidique	Acide fusidique
	Nitrofuranes
Antimoine	
Cadmium	
Plomb	
Mercure	Mercure
Arsenic	Arsenic
Bismuth	
	Nickel
	Cobalt
	Tellure
	Rayons U.V.

On y compte actuellement la bacitracine, la flavomycine, la virginiamycine (groupe 1 de la C.E.E.), la tylosine, quelques macrolides, la polymyxine et les furanes (groupe 2 de la C.E.E.). D'autres produits sont encore à l'étude, ce sont l'avoparcine, le nosiheptide, le carbadox, l'olaquindox et la nitrovine.

2. Part de l'antibiosupplémentation et de l'antibiothérapie dans l'apparition des souches résistantes

Une première remarque s'impose, c'est qu'en l'absence d'antibiotiques les souches colonisées par des plasmides R ne disparaissent pas. Ainsi comme on l'observe au tableau 8, il persiste de très nombreuses entérobactéries résistantes à la streptomycine et à la tétracycline et, dans une moindre mesure, au chloramphénicol et à l'ampicilline, dans la flore intestinale de porcs qui ne reçoivent pas d'antibiotiques.

Bien sûr si une pression de sélection s'exerce sur ces germes ils se multiplieront et se dissémineront abondamment. Dans la pratique, les pressions sélectives proviennent non seulement de l'antibiosupplémentation mais également et pour certains agents uniquement de la thérapeutique. Par exemple, à l'introduction de l'ampicilline en thérapeutique vétérinaire a répondu l'émergence de souches au spectre SuSTCKA et après l'introduction du triméthoprime sont apparues des souches au spectre SuSTCKATp (cfr figure 1). Or, ni l'ampicilline, ni le triméthroprime n'ont été utilisés comme facteurs de croissance. Autre observation qui plaide en faveur de l'importance de la thérapeutique dans l'apparition des résistances, c'est le fait que les souches isolées du veau sont beaucoup plus résistantes que celles isolées d'autres animaux. Nous en donnons un exemple au tableau 9. Or nous savons que les veaux malades sont plus souvent et en général plus longuement traités aux antibiotiques que les autres animaux.

Tableau 8: Résistance d'*E. coli* provenant de l'intestin de porcs nourris sans antibiotiques

Semaine	% résistance à					
	tétra-cycline	strepto-mycine	chloram-phénicol	néo-mycine	ampi-cilline	nitro-furantoine
0	100	100	50	–	–	–
1	100	60	5	–	–	–
2	80	60	20	–	–	–
3	96	100	24	–	10	–
4	60	40	10	–	10	–
5	80	100	16	–	–	–
6	80	30	10	–	–	–
7	100	70	6	–	–	–
8	90	90	10	–	–	–
9	90	80	–	–	–	–
10	?	?	?	?	?	?
11	100	100	1	–	–	–
12	100	100	10	–	–	–
13	100	100	5	–	–	–
14	100	100	3	–	–	–

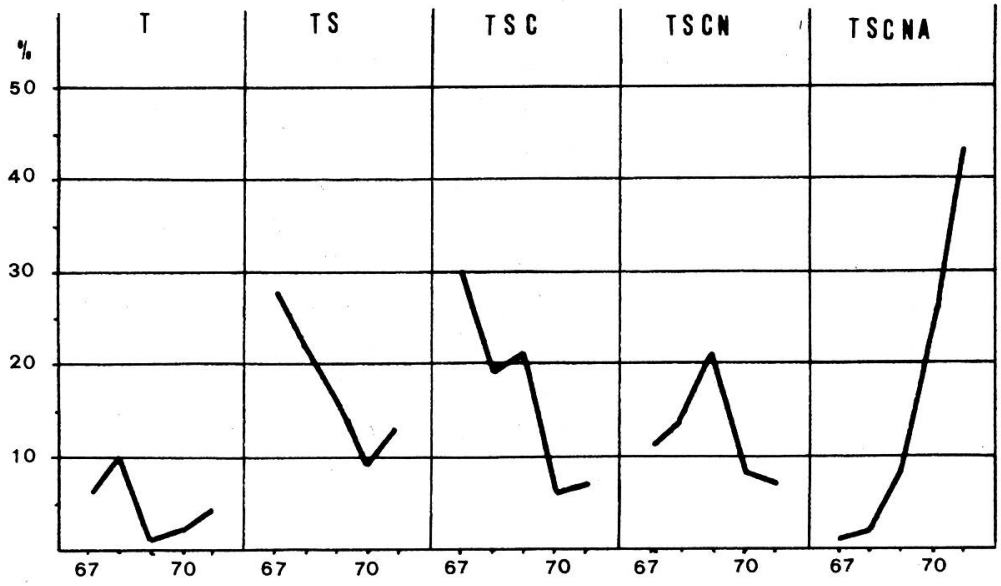

Fig. 1 Evolution de 1967 à 1971 des principaux R-types des *E. coli* isolés des septicémies des veaux

Tableau 9: Niveau de résistance vis-à-vis de sept antibiotiques (SuSTCKATp) de *Salmonella typhimurium* provenant d'animaux (Belgique 1980)

Espèces	Veau	Porc	Chats Chiens	Pigeons	Autres oiseaux
Niveau R	5,9	0,6	0,3	0,4	0,8
Spectre R le plus large	SuSTCKATp	SuST	S	SuSTC	STA

Les niveaux R sont calculés selon la formule de *Pohl et Robaye* (Ann. Méd. vét. 1977, *121,* 401–409).

On ne peut dès lors espérer limiter la progression de la multirésistance en contrôlant uniquement l'antibio-supplémentation des aliments du bétail. Nous devrions également mieux raisonner nos actes thérapeutiques et ne pas utiliser aveuglément les antibiotiques les plus récents pour traiter n'importe quelle affection.

3. Contamination de l'homme par des plasmides R d'origine animale

a) Les entérobactéries banales ou pathogènes de mammifères domestiques sont actuellement dans leur majorité multirésistantes.

Les plasmides R qu'elles hébergent peuvent-ils contaminer l'homme? Pour répondre avec certitude à cette question, il faudrait posséder des moyens d'identifier et de comparer entre eux les plasmides des souches humaines et animales. Ces moyens existent; il s'agit des techniques dites des incompatibilités ou des techniques physiques d'étude des ADN. Ces techniques ont déjà rendu de grands services (*Chabbert,* 1972).

Malheureusement elles sont longues et parfois leurs résultats sont difficiles à interpréter. Elles ne permettent donc pas d'étudier les grands nombres de plasmides que réclameraient les enquêtes épidémiologiques.

Aussi, on manque d'éléments qui démontrent indubitablement le passage de plasmides R des entérobactéries du bétail à celles de l'homme.

Certains faits plaident en faveur d'un tel passage; par exemple, les souches résistantes sont plus nombreuses chez les agriculteurs en contact avec le bétail, que chez les citadins (*Linton,* 1972). Et aussi, la présence de colibacilles résistants est fréquente dans les viandes destinées à la consommation humaine (*Babcock,* 1973, *Van den Heever,* 1972).

Dans quelques cas les faits démentent que des plasmides R humains puissent avoir une origine animale. En Belgique par exemple s'est développée chez l'homme, à

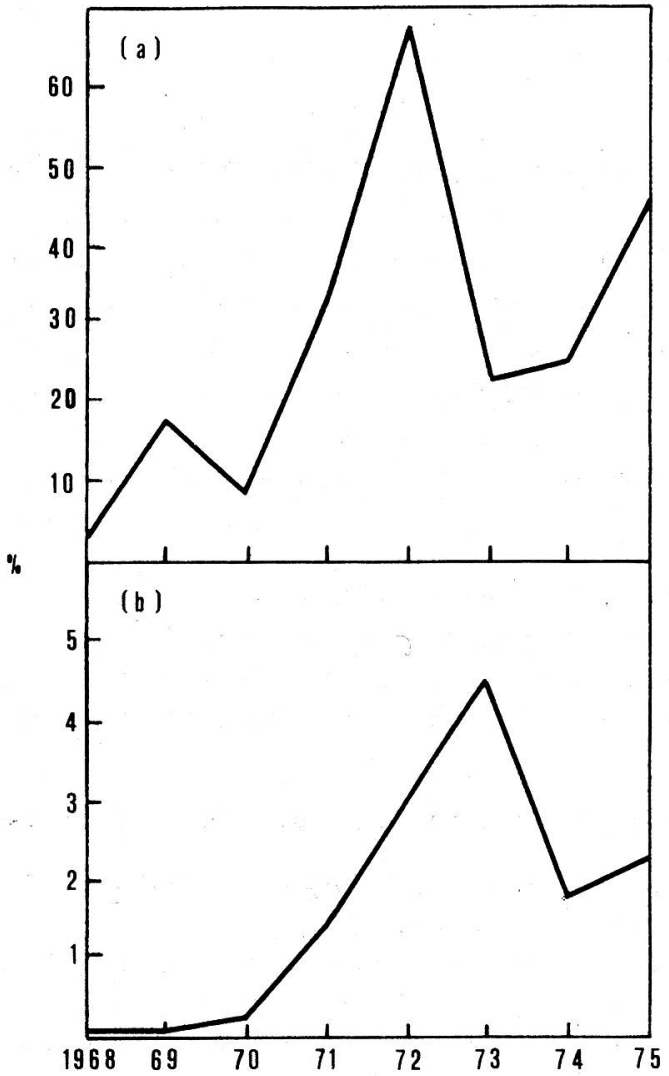

Fig. 2 a) pourcentage des *S. dublin* parmi les *Salmonella* isolées des bovins
b) pourcentage des *S. dublin* parmi les *Salmonella* isolées chez l'homme.

partir de 1973 une épidémie de souches résistantes à la gentamycine; or nous n'avons jusqu'à présent jamais observé cette résistance chez les entérobactéries des animaux.

L'animal est donc un réservoir possible de plasmides R pour l'homme mais il n'est certainement pas le seul qui soit à considérer.

b) On peut également craindre que des souches pathogènes multirésistantes, notamment des *Salmonella* passent de l'animal à l'homme. Nous sommes mieux armés pour étudier ce problème puisque nous possédons des techniques bactériologiques simples qui permettent d'identifier et d'étudier rapidement un grand nombre de souches.

Ainsi *Anderson* (1967) a décrit une épidémie de *Salmonella typhimurium* multirésistantes du lysotype 29 qui frappa à la fois l'homme et l'animal en 1965.

En Belgique, les *Salmonella* multirésistantes de l'homme appartiennent aux sérotype *dublin* ou *wien*, et dans une moindre mesure, *montevideo* et *enteritidis*. On ne trouve pas de *S. wien* chez l'animal, rarement *S. montevideo* et *S. enteritidis* et elles sont alors sensibles. Seule *S. dublin* paraît actuellement commune à l'homme et à l'animal. Les souches isolées chez l'un et chez l'autre appartiennent au biotype 1 de Néel et le Minor, toutes sont multirésistantes. Elles résistent soit à SuSTC Hg Cd, soit à SuSTCKA Hg Cd.

La contamination humaine paraît indubitablement d'origine bovine. En effet, la proportion des *S. dublin* isolée chaque année chez l'homme est grossièrement égale à 10% de celle qui a été observée chez les bovins l'année précédente (cfr figure 2).

Depuis 1971 *S. dublin* représente de 1 à 4% des *Salmonella* humaines: partant, 1 à 4% des *Salmonella* de l'homme ont très vraisemblablement une origine animale et sont résistantes.

En conclusion, l'infection de l'homme par des *Salmonella* multirésistantes provenant de l'animal est un événement possible, mais relativement peu fréquent. Toutefois, un événement rare ne doit pas être négligé car, si les circonstances s'y prêtent il peut se révéler d'une importance épidémiologique considérable.

Résumé

Les antibiotiques utilisés «per os», même à de très petites doses sont capables de sélectionner des entérobactéries résistantes dans l'intestin des mammifères. Les supports génétiques de ces résistances sont généralement des plasmides R dont les propriétés sont déterminantes dans l'évolution des populations bactériennes soumises à des pressions de sélection.

Les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance ne sont pas seuls responsables de la propagation de la multirésistance; leur utilisation en thérapeutique joue certainement un très grand rôle.

Enfin, s'il existe une circulation de plasmides R de l'animal vers l'homme elle semble actuellement relativement limitée.

Zusammenfassung

Selbst geringe «per os» verabreichte Antibiotikamengen können im Verdauungstrakt des Säugetiers resistente Enterobakterien selektionieren. Die Resistenz ist im allgemeinen genetisch durch R-Plasmide determiniert, deren Eigenschaften die Entwicklung der unter dem Selektionsdruck stehenden Bakterienflora bestimmen.

Die Verwendung von Antibiotika als Wachstumsförderer ist nicht alleinige Ursache für die Ausbreitung multipler Resistenzen; die Anwendung als Therapeutikum ist in dieser Hinsicht sicher von sehr grossem Einfluss.

Schliesslich, falls eine Übertragung von R-Plasmiden vom Tier auf den Menschen vorkommt, so scheint diese zur Zeit von beschränkter Bedeutung zu sein.

Références

Anderson E. S.: Facteurs de transfert et résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries. Ann. Inst. Pasteur. *112,* 547–563 (1967). – *Babcock G. F., Berryhill D. L. and Marsh D. H.:* R factors of *Escherichia coli* from dressed beef and humans Appl. Microbiol. *25,* 21–23 (1973). – *Bartos J., Lebduska J. et Salaijka E.:* Drug sensitivity of *Escherichia coli* strains isolated from calves in various herds. Vet. Med. Praha. *12,* 127–132 (1967) (En tchèque: résumé anglais). – *Chabbert Y. A., Scavizzi M. R., Witchitz J. L. et al.:* Incompatibility groups and the classification of fi-resistance factors. J. Bacteriol. *112,* 666–675 (1972). – *Gedek B.:* Moderni promotori di crescita e resistenza batterica. In: «Performance nelle produzioni animali» Minerva Medica Edit. Milano 1980. p. 103–116 (1980). – *Gedek B.:* Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotikaresistenter *E. coli* Keime beim Schwein. Tierärztl. Umschau. *36,* 6–21 (1981). – *Gedek B.:* Occurence of plasmid-determined resistance in bacterial populations of animal origin and from feedingstuffs. In P. Pohl and J. Leunen (ed.): «Resistance and pathogenic plasmids». Edit. Brussels p. 9–35 (1982). – *Guinee P. A. M., Frik J., Ugueto N. R. en van Leeuwen W. J.:* Resitentie-factoren in de intestinale coliflora van mestkalveren. Tijd. Dierg. *97,* 205–712 (1972). – *Hariharan H., Barnum D. A. and Mitchell W. R.:* Drug resistance among pathogenic bacteria from animals in Ontario. Canad. J. comp. Med., *38,* 213–221 (1974). – *Huber W. G., Koriga D., Neal T. P., Schurrenberger P. B. and Martin R. J.:* Antibiotic sensitivity patterns and R factors in domestic and wild animals. Arch. Environ. Health, *22,* 561–567 (1971). – *Jacquet J. et Coiffier O.:* Sur la résistance aux antibiotiques des coliformes de l'intestin des animaux et notamment des poulets. Bull. Acad. vét., *47,* 317–325 (1974). – *Kashiwazaki M., Namioka S. and Terakado N.:* Distribution of transferable drug-resistance factors in fecal *Escherichia coli* from healthy pigs. Nat. Inst. Anim. Hlth (Tokyo), *12,* 17–22 (1972). – *Kelly W. R., Moorehouse E. C. and Collins J. D.:* The incidence and importance of antibiotic-resistant bacteria in livestock in the Republic of Ireland. Irish vet. J., *26,* 49–57 (1972). – *Larsen H. E. et Larsen L. L.:* Occurence and distribution of drug resistant *Escherichia coli,* in faeces from cattle and swine. Nord. Vet. Med., *24,* 651–659 (1972). – *Linton A. H.:* Animal to man transmission of enterobacteriaceae. Royal Soc. Hlth. J. *97,* 115–118 (1977). – *Linton A. H.:* R-plasmids in micro-organisms found on food, In P. Pohl and J. Leunen (ed.): «Resistance and pathogenic plasmids», Brussels p. 75–100 (1982). – *Linton A. H., Lee P. A. and Richmond M. H.:* Antibiotic resistance and transmissible R factors in the intestinal coliform flora of healthy adults and children in a urban and a rural community. J. Hyg. Cambridge *70,* 99–104 (1972). – *Linton A. H., Howe K., Bennet P. M., Richmond M. H. and Whiteside E. J.:* The colonization of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens. J. Appl. Bacteriol. *43,* 465–469 (1977). – *Pohl P. et Thomas J.:* La flore colibacillaire des grandes espèces domestiques, réservoir d'antibiorésistance. Rev. Ferment. Industr. aliment. *24,* 196–198 (1969). – *Pohl P., Thomas J. et Robaye E.:* Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* pathogènes isolées chez le veau et le porc. Evolution de 1967 à 1970. Ann. Méd. vét. *114,* 363–371 (1970). – *Pohl P., Robaye E. et Thomas J.:* Déterminants transmissibles de la résistance aux antibiotiques groupés en une structure génétique unique chez les *Escherichia coli* pathogènes et particularités des spectres de multirésistance. Ann. Méd. vét. *116,* 167–187 (1972). – *Pohl P., Thomas J., Hermans F., Halen P., Meulemans G. et Laub R.:* Réveil en Belgique de l'infection à *Salmonella dublin.* Ann. Méd. vét. *118,* 45–57 (1974). – *Pohl P., Thomas J., Laub R., Ghysels G., Oye van E., Hermans F.:* Evolution en Belgique de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella typhimurium.* Méd. Malad. infect. *4,* 57–63 (1974). – *Pohl P., Laub-Kupersztejn R. et Thomas J.:* Résistance au mercure et aux antibiotiques chez les entérobactéries pathogènes. Méd. Malad. infect. *4,* 569–573 (1974). – *Pohl P. et Thomas J.:* Résistance bactérienne à l'association triméthoprime + sulfamide. Evolution chez les entérobactéries pathogènes des animaux. Ann. Méd. vét. *120,* 335–340 (1976). – *Pohl P.:* Relationship between antibiotic feeding in animals and emergence of bacterial resistance in man. J.

Antimicrob. Chemotherap. *3,* (Suppl. C), 67–72 (1977).– *Smith H. W. and Halls S.:* Observations of infective drug resistance in Britain. Brit. med. J. *1,* 266–269 (1966). – *Stephan R. und Bulling B.:* Die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von Salmonellabakterien tierischer Herkunft in der Bundesrepublik Deutschland einschl. Berlin (West) 2. Mitteilung: Jahresbericht 1971. Zbl. Bakt. Parasit. Infect. Hyg., Abt. A, *225,* 257–262 (1973). – *Van den Heever L. W.:* Antibiotic resistance and R-factors in *Escherichia coli* from calves, meat and milk. J.S. Afr. vet. Ass., *43,* 71–75 (1972). – *Walton J.R.:* Infectious drug resistance in *Escherichia coli* isolated from healthy farm animals. Lancet, *11,* 1300–1302 (1966).