

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Rencontres
scientifiques
de
l'Anses



L'antibiorésistance en santé animale

Dossier du participant

19

novembre 2012

Auditorium, siège de l'Anses
Maisons-Alfort

Éditorial

L'Anses organise cette année sa 3^e journée sur l'antibiorésistance dans les filières animales. Cet évènement désormais ancré dans le paysage de la recherche et de l'évaluation des risques dans le domaine est l'occasion de faire le bilan annuel des travaux de l'agence et de ses partenaires dans le champ de l'antibiorésistance et de mesurer les progrès réalisés depuis 3 ans. L'Anses s'est fortement mobilisée au cours de l'année 2012 dans les champs de compétences qui sont les siens, notamment par la mobilisation de ses équipes tant dans les laboratoires qu'au sein de l'Agence nationale du médicament vétérinaire et de la direction de l'évaluation des risques. De nombreux experts internes et externes ont enfin été mobilisés pour le fonctionnement du groupe de travail de l'Anses sur l'antibiorésistance dans les filières animales.

Nous avons souhaité cette année souligner les progrès réalisés dans l'utilisation raisonnée des antibiotiques au sein des filières animales sous l'impulsion des alertes émises par l'agence, du travail de structuration de plans de lutte mis en place par les professionnels et de la mise en œuvre du plan Ecoantibio 2017 par le Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt.

Au cours de cette journée du 19 novembre 2012, un bilan des connaissances acquises et des actions entreprises au cours de l'année passée sera établi. Les outils d'épidémiologie de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance mis en place par l'Anses depuis plusieurs années dans le domaine vétérinaire nous permettent désormais de dresser un tableau de bord annuel de ces problématiques et de mettre en évidence les évolutions favorables et les progrès à accomplir. Les enquêtes et programmes de recherche plus ciblés sur une espèce animale (cheval, volailles), un antibiotique (céphalosporines de 3^e génération) ou un microorganisme (*Mycoplasma*, *Campylobacter*, *Salmonella*) nous permettrons de dresser un bilan des connaissances dans ce domaine.

L'intervention de l'EFSA et d'un chercheur néerlandais nous permettront également de placer ces travaux dans une perspective européenne tant il est vrai que la lutte contre l'antibiorésistance ne doit pas connaître de frontière.

Enfin, à l'occasion de la présentation du n° 53 de notre bulletin épidémiologique santé animale - alimentation consacré aux antibiotiques et à l'antibiorésistance, nous tenterons de dresser un bilan des connaissances sur le passage de l'antibiorésistance de l'animal à l'homme.

La problématique de l'antibiorésistance en santé animale concerne tous les acteurs et décideurs des filières de production animale. Les évolutions récentes favorables dans le domaine de la résistance aux antibiotiques critiques dans certaines filières animales suggèrent que des actions déterminées et volontaires peuvent faire infléchir significativement les phénomènes de résistance aux antimicrobiens. Souhaitons que cette 3^e journée soit l'occasion d'échanges fructueux entre les acteurs des filières animales, les conférenciers et l'audience sur les mesures à mettre en œuvre pour la poursuite de ce but commun : préserver l'efficacité des antibiotiques tant en santé publique qu'en santé animale.

Marc MORTUREUX
Directeur général de l'Anses

Session 1

Référence et surveillance (1^{re} partie)

Consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Gérard MOULIN, Agence nationale du médicament vétérinaire – Anses

BIOGRAPHIE

Gérard MOULIN, directeur de recherches, adjoint au directeur de l'Anses/ANMV, plus particulièrement en charge des questions relatives à l'antibiorésistance. Responsable du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Participation aux comités et groupes de travaux nationaux, européens (EMA, Commission européenne, chefs d'agence) et internationaux (OIE, OMS, *Codex alimentarius*) traitant d'antibiorésistance. Président du Comité des médicaments vétérinaires de 2002 à 2010.

RÉSUMÉ

L'Agence a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires sur la base de la ligne de l'OIE (chapitre 6.8 du code des animaux terrestres) en collaboration avec le Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif (SIMV) et le soutien du ministère chargé de l'Agriculture.

Ce suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent et couvre 100 % des médicaments autorisés⁽¹⁾. Pour la troisième année consécutive, les laboratoires ont déclaré, pour la majorité des médicaments, la répartition par espèces de destination.

Les informations recueillies sont un des éléments indispensables, avec le suivi de la résistance bactérienne, pour permettre une évaluation des risques liés à l'antibiorésistance, mais aussi, pour proposer des mesures de gestion de ce risque et suivre leur efficacité.

Quelles sont les principales évolutions observées ?

• Volumes de ventes

En 2011, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 914 tonnes. Il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi (-31 % depuis 1999, -10 % par rapport à 2010).

• Exposition des animaux aux antibiotiques

Les tonnages vendus d'antibiotiques ne traduisent pas précisément l'utilisation des antibiotiques compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques. En effet, les antibiotiques récents sont généralement plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité plus faible d'antibiotiques. Ainsi, une diminution du volume des ventes ne traduit pas forcément une diminution de l'utilisation.

Pour évaluer la consommation ou l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est nécessaire de prendre en compte, en particulier, la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps.

Le calcul de l'ALEA (Animal level of exposure to antimicrobial) montre que l'exposition globale a augmenté de 1999 à 2007, depuis on constate une diminution de l'exposition. En 2011, l'exposition des animaux aux antibiotiques a diminué de 3,7 % par rapport à l'année précédente.

Cette évolution globale doit être nuancée en fonction des espèces de destination et des familles de molécules.

Pour les bovins, porcs, lapins, volailles et carnivores domestiques, l'exposition aux antibiotiques a diminué sur les 5 dernières années, avec des diminutions importantes de l'exposition pour les porcs et les lapins (respectivement - 29 % et - 26 %).

Entre 2010 et 2011, l'exposition aux antibiotiques a diminué de 8,6 % pour les porcs, de 6,9 % pour les lapins, de 4,0 % pour les volailles, de 3,6 % pour les bovins et de 1,5 % pour les carnivores domestiques.

Céphalosporines de 3^e et 4^e génération et les Fluoroquinolones

Les Céphalosporines de 3^e et 4^e génération et les Fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme. Selon les recommandations européennes, ces antibiotiques doivent ainsi être réservés au traitement curatif en deuxième intention.

Sur les treize années de suivi, le niveau d'exposition des animaux aux Fluoroquinolones a été multiplié par deux et l'exposition aux Céphalosporines a été multipliée par 2,5.

Sur les 5 dernières années, l'exposition aux Céphalosporines de 3^e et 4^e générations a augmenté de 9,4 % et l'exposition aux Fluoroquinolones a augmenté de 7,0 %.

L'initiative de la filière porcine de restriction volontaire de l'utilisation des Céphalosporines de dernières générations a eu indiscutablement l'effet escompté, l'exposition des porcs à cette famille a diminué de 51,8 % entre 2010 et 2011.

Entre 2010 et 2011, pour certaines espèces telles que les bovins et les carnivores domestiques, l'exposition aux Céphalosporines de dernières générations a augmenté (respectivement de 8,5 % et 33,9 %). Les volailles sont quant à elles chaque année plus exposées aux Fluoroquinolones (+ 6,9 % entre 2010 et 2011).

CONCLUSION

En France, de nombreuses initiatives ont été mises en place depuis fin 2010, en particulier, pour promouvoir l'usage prudent des antibiotiques :

- mise en place en médecine vétérinaire du plan national Ecoantibio 2017 qui vise une réduction de 25 % de l'usage en 5 ans ;
- initiative de la filière porcine sur la limitation de l'utilisation des Céphalosporines ;
- charte de bon usage des traitements médicamenteux en élevage cunicole ;
- auto-saisine de l'Anses sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale ;
- etc.

La diminution de l'exposition aux antibiotiques observée ces dernières années, globalement et pour certaines espèces, semble confirmer l'impact positif des différentes actions menées en matière d'usage raisonné des antibiotiques.

(1) L'utilisation hors AMM de médicaments vétérinaires est partiellement prise en compte dans les déclarations des industriels. Le recours exceptionnel à la prescription et à l'utilisation hors AMM de médicaments humains ou de préparations extemporanées contenant des antibiotiques dans le cadre des dispositions de la cascade (article L. 5 143-4 du Code de la Santé Publique) n'est pas pris en compte.

Enquête sur le portage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération en filière équine

Jackie TAPPREST, Laboratoire de Dozulé – Anses, Sophie GRANIER, Laboratoire de sécurité des aliments – Anses

BIOGRAPHIES

Jackie TAPPREST est vétérinaire, diplômée de l'ENVA, spécialisée en biomécanique et pathologie locomotrice du cheval. Elle est également titulaire d'un certificat d'étude supérieur d'épidémiologie animale.

Après avoir occupé les fonctions d'ingénieur de recherche au CIRALE-ENVA, Jackie TAPPREST a rejoint le Laboratoire de pathologie équine de l'Afssa Dozulé en 2003 (devenu Anses Dozulé) pour prendre la responsabilité du service d'anatomie pathologique. Actuellement, elle y est chef de l'unité épidémiologie et anatomie pathologique.

Ainsi, elle a été menée à participer à de nombreux programmes de recherche concernant particulièrement la rhodococcose ou l'investigation de situations épidémiologiques exceptionnelles comme par exemple l'épizootie d'artérite virale de 2007 ou la contamination par *Salmonella* Typhimurium multirésistante en 2010.

Sophie GRANIER a rejoint les rangs de l'Afssa (devenue Anses) en 2005 pour participer au programme national de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries isolées en santé animale et dans les aliments. Elle est plus particulièrement en charge de la surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles, dans le cadre soit du Réseau *Salmonella* (Réseau d'épidémiologie nationale orchestré par le Laboratoire de sécurité des aliments de l'Anses) soit des surveillances réglementaires officielles transmises annuellement à l'Efsa.

Elle contribue à plusieurs groupes d'experts, au niveau national comme international, au sein de l'Anses, l'Afnor ou l'Efsa.

RÉSUMÉ

Au début de l'année 2010, le réseau *Salmonella* de l'Anses a mis en évidence la présence en région Basse-Normandie d'une souche de *Salmonella* serovar Typhimurium multi-résistante aux antibiotiques, notamment aux céphalosporines de 3^e et 4^e génération. Cette souche était à l'origine d'un épisode infectieux chez 3 chevaux, entraînant le décès de 2 d'entre eux. Concomitamment, elle a été isolée dans du lait et du fromage au lait cru en provenance de cette même région (Granier *et al.*). Enfin, un mois après l'émission d'une alerte par l'Anses, des cas humains de salmonellose avec une souche présentant les mêmes caractères ont commencé à être rapportés.

Afin de déterminer l'étendue de la contamination de la filière équine par cette souche de *S. Typhimurium* produisant à la fois une céphalosporinase CMY-2 et une BLSE de type CTX-M-1 ainsi que le portage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), une enquête a été lancée au printemps 2010 par l'Anses (Danan *et al.*). Huit sites (clinique vétérinaire, écurie,...) ayant hébergé des chevaux infectés lors des dernières semaines de leur vie, nous ont permis de venir prélever chevaux et environnement dans une période de 3 à 6 mois suivant l'infection. Ainsi, plus de 250 prélèvements ont été réalisés entre mai et juillet 2010.

La souche de salmonelle à l'origine de l'alerte a été isolée plusieurs mois après le décès des chevaux infectés dans un élevage ayant hébergé plusieurs cas ainsi que dans une clinique vétérinaire. Des entérobactéries résistantes aux C3G ont été fréquemment détectées : de 33 à 83 % des chevaux prélevés selon le lieu soit une prévalence moyenne de 43 % chez les chevaux testés. Sur les 146 souches d'entérobactéries collectées, une grande majorité (n=135) était des *Escherichia coli* majoritairement producteurs de BLSE CTX-M du groupe 1, mais d'autres mécanismes de résistance ont également été identifiés. La multi-résistance de ces entérobactéries résistantes aux C3G était fréquente : 2/3 d'entre elles sont également résistantes aux sulfamides, au triméthoprimé ou à la streptomycine,

1/3 d'entre elles sont résistantes à la tétracycline et 1/4 aux fluoroquinolones.

Les résultats de cette investigation approfondie faisant suite à l'alerte nécessiteraient maintenant d'être affinés par une enquête à plus grande échelle hors contexte de crise pour savoir si cette prévalence élevée reflète réellement le portage de résistance aux C3G de la filière équine en France.

Danan, C., Granier, S., Gay, E., Salvat, G., Tapprest, J., 2010. Investigation d'un épisode de contamination par *Salmonella* Typhimurium multirésistante aux antibiotiques en filière équine. Bulletin Epidémiologique Santé animale - alimentation 41, 18.

Granier, S., Maillard, K., Tapprest, J., 2010. Détection d'une contamination par *Salmonella* Typhimurium multirésistante dans les filières bovine et équine en Normandie. Bulletin Epidémiologique Santé animale - alimentation 37, 15.

Conséquence de l'utilisation des C3G sur l'antibiorésistance des souches de *E. coli* dans la filière volaille (*Gallus gallus*): premiers résultats d'un suivi longitudinal

Sandrine BARON, Eric JOUY et Isabelle KEMPF, Laboratoire de Ploufragan – Anses

BIOGRAPHIE

Docteur en écologie microbienne (université Rennes 1), Sandrine BARON a coordonné à l'Afsset puis à l'Anses le Programme national de recherche environnement santé travail et le Bulletin de veille scientifique environnement santé travail. Elle a rejoint l'unité mycoplasmatologie bactériologie du Laboratoire Anses de Ploufragan en juin 2011 pour travailler comme chercheur sur la thématique de l'antibiorésistance. Elle est aussi membre du comité de rédaction du bulletin épidémiologique édité par l'Anses et la DGAL.

RÉSUMÉ

Depuis une dizaine d'années, une augmentation importante de la prévalence des *E. coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération (C3G) en filière avicole est rapportée dans de nombreux pays. Une relation entre cette augmentation du nombre de souches résistantes et l'injection de C3G au couvoir est suspectée.

Entre juin 2011 et août 2012, l'Anses a mené une enquête sur le terrain, afin d'évaluer l'impact de ces pratiques sur la sélection et la persistance des *E. coli* résistants au cours de la vie des oiseaux en filières ponte et chair (label).

Un suivi longitudinal a été réalisé sur des lots de poussins ayant été traités ou non par C3G (Ceftiofur) au couvoir. En filière ponte, 23 lots de poussins (13 traités et 10 non traités) ont été inclus et 30 lots (15 traités et 15 non traités) ont été sélectionnés en filière chair.

Les prélèvements de fientes ont été réalisés par les techniciens des couvoirs et/ou des élevages volontaires sollicités par le Syndicat national des accoueurs pour participer à cette étude.

Dans chaque filière, les troupeaux ont été échantillonnés à cinq reprises au cours de la vie des oiseaux :

- **en filière ponte**, les prélèvements réalisés à J0, J2, J7, J116 (avant transfert en bâtiment de ponte) et à J200 ont permis la récolte de 93 échantillons;
- **en filière chair**, les prélèvements ont été réalisés à J0, J2, J7 puis à J41 (avant ouverture des trappes) et à J77 (quelques jours avant l'abattage) permettant la récolte de 150 échantillons.

Tous les échantillons de fientes ont été étalés sur gélose MacConkey et gélose MacConkey supplémentée avec 1 mg/L de C3G (Céfoxime) pour la recherche respectivement des *E. coli* totaux et des *E. coli* résistants aux C3G (*E. coli* C3G-R). Au maximum cinq isolats d'*E. coli* par milieu et par prélèvement ont été conservés. La sensibilité des souches *E. coli* C3G-R, à sept antibiotiques (Céfoxime, Kanamycine, Gentamicine, Streptomycine, Tétracycline, Ciprofloxacine et association Triméthoprim/Sulfaméthoxazole) a été déterminée par ensemencement d'inocula calibrés sur des géloses Mueller-Hinton supplémentées avec ces antibiotiques aux concentrations seuils définies par l'EUCAST. En parallèle sur ces mêmes souches, la présence du gène de résistance aux C3G le plus fréquent en France (*bla*_{CTX-M}) a été recherchée par PCR.

En filière chair comme en filière ponte, des *E. coli* C3G-R ont été détectés dans tous les lots à au moins une date de prélèvements. Cependant, le pourcentage d'*E. coli* C3G-R entre les lots traités et non traités est significativement différent dans les deux filières:

- **en filière ponte**, 52,1 % des *E. coli* issus des lots traités sont résistants aux C3G, contre 32,4 % des *E. coli* issus des lots non traités ($p < 0,05$),
- **en filière chair**, les pourcentages sont de **48,4 %** pour les lots traités contre 18,2 % pour les lots non traités ($p < 0,05$).

Dans les deux filières, il est observé une évolution temporelle similaire du pourcentage d'*E. coli* C3G-R, avec un pic à J2 où plus de 90 % des *E. coli* isolés des lots traités sont résistants aux C3G contre moins de 50 % pour les *E. coli* issus des lots non traités.

La mise en évidence du gène *bla*_{CTX-M} chez certaines souches résistantes aux C3G et la présence de co-résistances aux sept antibiotiques testés apportent des éléments supplémentaires de comparaison.

Ces premiers résultats confirment la présence d'*E. coli* résistants aux C3G dans les deux filières, plus particulièrement pendant les premiers jours de la vie des poussins. Les isolats obtenus à partir de lots traités sont significativement plus souvent résistants aux C3G.

Ces fortes prévalences d'*E. coli* C3G-R peuvent être une source de contamination pour les travailleurs de la filière ou les produits (œufs ou viande). La diffusion et la persistance dans l'environnement de ces bactéries résistantes ou multi-résistantes pourraient expliquer la présence de souches résistantes dans des lots non traités.

La caractérisation future des isolats collectés lors de cette étude devrait permettre de mieux comprendre la circulation et/ou la persistance des *E. coli* C3G-R.

Session 1

Référence et surveillance (2^e partie)

Le réseau Résapath : les résultats 2011

Jean-Yves MADEC, Laboratoire de Lyon – Anses

BIOGRAPHIE

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches et chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses (site de Lyon). Membre du conseil scientifique de l'ONERBA, Président du groupe vétérinaire du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur l'étude des mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

RÉSUMÉ

Le réseau Résapath créé en 1982 sous le nom de RESABO (pour BOvins), est structuré en 2011 autour de soixante-trois laboratoires d'analyse et collecte les données d'antibiogrammes de bactéries pathogènes animales provenant de quatre-vingt-quatorze départements français. Ces dernières sont isolées de prélèvements d'animaux malades traités par les vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de clientèle.

Sous la gouvernance de l'Anses, le Résapath est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané et, de nombreux dispositifs (dont l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels) fiabilisent la qualité des données recueillies. En 2011, un total de 26 049 antibiogrammes a été enregistré, confirmant l'augmentation régulière du périmètre du réseau, et le positionnant à un rang de couverture équivalent à celui des grands réseaux médicaux français sur ce sujet. Le Résapath est également le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), qui fédère par ailleurs seize réseaux de surveillance de la résistance bactérienne chez l'homme, en ville et à l'hôpital. Cette intégration permet la mise en commun permanente des données humaines et animales de la résistance bactérienne et en assure une vision conjointe, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés.

En complément des filières bovine, puis porcine et avicole, historiquement au cœur des préoccupations de la surveillance, le Résapath a étendu son périmètre depuis plusieurs années à l'ensemble des espèces animales – et notamment aux animaux de compagnie – et ces données de résistance permettent d'identifier les secteurs où l'action doit être portée de façon prioritaire.

De plus, la surveillance phénotypique du Résapath est très étroitement associée - point fondamental - à une surveillance moléculaire en laboratoire, qui permet d'évaluer plus finement la portée des enjeux de santé publique lorsque des mécanismes de résistance ou des clones bactériens identiques sont retrouvés chez l'homme et l'animal (Béta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE), *Escherichia. coli* ST131, SARM ST398...).

Parmi les faits marquants en 2011 peuvent être cités, la stabilisation ou l'augmentation (selon les filières) des proportions de résistances aux céphalosporines de dernière génération chez les entérobactéries ainsi que les niveaux souvent élevés de multi-résistance de ces souches. D'autres résultats clés ont également été mis en lumière, comme la caractérisation des souches méticillino-résistantes des staphylocoques de carnivores domestiques (dont des souches de SARM humains infectant le chien), la description d'une infection nosocomiale vétérinaire à *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE, la détection du nouveau variant *mecC* chez des staphylocoques responsables de mammites bovines ou la première description d'une entérobactérie productrice de BLSE en filière caprine.

Un nouvel enjeu : la résistance des mycoplasmes des ruminants aux antibiotiques

François POUMARAT, Laboratoire de Lyon – Anses, Anne BOUCHARDON, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané – Anses

BIOGRAPHIE

Dr François POUMARAT, directeur de recherches, UMR « mycoplasmoses des ruminants » de Lyon, responsable du réseau national d'épidémiologie des mycoplasmoses des ruminants (VIGIMYC).

RÉSUMÉ

Le plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire lancé en 2011 préconise une utilisation réduite et raisonnée des antibiotiques. Les données fournies par le réseau de surveillance de l'antibiorésistance chez les agents pathogènes des animaux (Résapath) constituent la base d'information essentielle aux choix et orientations de traitements réfléchis. Cependant les mycoplasmes ne sont pas pris en compte dans Résapath bien qu'ils soient à l'origine chez l'animal de pathologies fréquentes et délétères justifiant souvent d'une antibiothérapie. La principale raison est d'ordre purement technique : les méthodes standardisées d'évaluation de l'antibiosensibilité des bactéries « classiques » (dont l'antibiogramme) ne sont pas transposables aux mycoplasmes. De plus il n'existe pas de technique de référence reconnue et unique pour ces organismes et les protocoles sont lourds à mettre en œuvre et difficiles à standardiser.

Le spectre des antibiotiques actifs sur les mycoplasmes est naturellement restreint. En particulier, ces bactéries ne synthétisant pas de paroi sont naturellement résistantes aux bêta-lactamines. Aujourd'hui des résistances acquises apparaissent, elles sont bien documentées et sous surveillance pour les mycoplasmes humains, elles sont fortement suspectées mais mal connues chez l'animal.

Parmi les différentes mycoplasmoses des ruminants, celles dues à *Mycoplasma (M.) bovis* chez les bovins sont fréquentes en France. D'après les données du réseau national de surveillance des mycoplasmoses des ruminants (VIGIMYC) *M. bovis* est le mycoplasme le plus fréquemment isolé chez les bovins, principalement dans le cadre des bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE). Une enquête nationale réalisée par VIGIMYC auprès de 22 laboratoires en 2006-2007 fait apparaître une incidence de 16 % pour *M. bovis* dans le cadre des BPIE. Des enquêtes locales indiquent des incidences de 20 à 90 % dans les productions exposées (veaux en allotement). Il n'existe actuellement aucun moyen de prévention des mycoplasmoses à *M. bovis* (vaccin ou garantie sanitaire). L'absence de recherche systématique et de méthode de diagnostic rapide des mycoplasmes interdit l'application rapide d'un traitement spécifique. Ainsi ces maladies répondent souvent mal à l'antibiothérapie de première intention, entraînant le prolongement des traitements et des pertes de rendement économiquement dommageables.

Chez les bovins le traitement des BPIE induit une forte consommation d'antibiotiques. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle où bactéries classiques et mycoplasmes sont souvent associés. Pour l'élaboration de plans de traitement raisonné la présence de *M. bovis* ne peut plus être occultée.

Très peu d'études sont actuellement disponibles sur l'antibiosensibilité des mycoplasmes des ruminants en France. Un projet visant à réaliser un « état des lieux » a été initié récemment à l'Anses dans le cadre d'une collaboration entre les laboratoires de Lyon et de Ploufragan.

L'objectif pour *M. bovis* fut de comparer l'évolution de l'antibiosensibilité entre deux lots de souches isolées à 30 ans d'intervalle en France. Ainsi, 57 souches issues chacune de foyers différents ont été testées vis-à-vis de six antibiotiques, appartenant à cinq grandes familles. Parmi ces 57 souches, 27 ont été isolées dans 20 départements entre 1978 et 1979 et 30 dans 21 départements entre 2009 et 2011.

Le test a été réalisé en milieu gélosé en suivant les recommandations de groupes d'experts dont ceux du CLSI pour les mycoplasmes humains. Des cultures à 10^5 à 10^6 CFU/ml des 57 souches ont été testées simultanément sur la même gélose pour chaque dilution d'antibiotique, chaque essai étant répété trois fois.

L'analyse des résultats indique des différences de score statistiquement significatives entre ces deux populations pour cinq antibiotiques sur six dans le sens d'une augmentation pour les souches récentes. La totalité des souches récentes présentent des CMI fortement augmentées (4 à 5 dilutions) pour quatre antibiotiques (Spectinomycine, Tilmycosine, Tylosine, Tétracycline), alors que les CMI de toutes les souches anciennes sont basses et homogènes, sauf pour la Tétracycline (44 % de CMI élevées dès 1978). Pour l'Enrofloxacin l'écart des CMI est significatif mais reste faible. Seule la sensibilité au Florfénicol reste inchangée.

Ces données concluent donc sur l'évidence d'une apparition massive de résistances multiples chez *M. bovis* au niveau national lors des trois dernières décennies. Il paraît désormais qu'un effort important doit être envisagé sur le développement méthodologique, le suivi épidémiologique et le déterminisme génétique de l'antibiorésistance des mycoplasmes des animaux.

Importance de la surveillance de l'antibiorésistance des bactéries commensales

Pascal SANDERS, Laboratoire de Fougères – Anses

BIOGRAPHIE

Pascal SANDERS est docteur vétérinaire et docteur de l'Institut national polytechnique de Toulouse. Il a débuté sa carrière sur la pharmacologie des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire, a travaillé sur la prédiction de leur efficacité par des approches PK/PD, sur la détermination des temps d'attente pour le contrôle des résidus et a plus récemment travaillé sur le lien entre usage et développement de la résistance aux antibiotiques. Directeur du laboratoire de Fougères depuis 2000, il est responsable de la coordination des activités sur la résistance aux antibiotiques à l'agence et responsable du laboratoire national de référence sur la résistance aux antibiotiques.

RÉSUMÉ

La surveillance de la résistance aux antibiotiques à partir de souches d'espèces bactériennes sentinelles, *E. coli* et d'entérocoques isolées de caecae ou de fèces d'animaux prélevés à l'abattoir est recommandée depuis plusieurs années par la Commission européenne, mais n'étaient pas obligatoires. Seuls quelques pays (Allemagne, Autriche, Danemark, France, Estonie, Pays-Bas, Espagne) ont mis en place cette surveillance de manière régulière pour les espèces majeures.

Ces outils de surveillance sont complémentaires à la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella* et *Campylobacter*. Leur mise en œuvre standardisée permet des comparaisons entre les états membres et sont utiles pour apprécier les effets globaux des politiques d'usages antibiotiques. Elles sont complémentaires des études de prévalence basées sur l'isolement et la caractérisation du phénotype de résistance de plusieurs dizaines de souches par prélèvement qui permettent la détection de certains phénotypes de résistance faiblement prévalent comme la récente mise en évidence d'une carbapénémase VIM-1 en production avicole et porcine en Allemagne, chez *E. coli* et *Salmonella enterica*.

Bilan et perspectives de la surveillance européenne

Pierre-Alexandre BELOEIL, Autorité européenne de sécurité des aliments

Biographie et résumé non disponibles.



Session 2

La recherche

The public health impact of antibiotic use in Food Producing animals in The Netherlands and current Dutch control options

Prof. Dr Dik MEVIUS, Department of Bacteriology and TSEs, Central Veterinary Institute of Wageningen UR – Lelystad; Department of Infectious Diseases and Immunology, Utrecht University; Veterinary Drug Authority, Utrecht The Netherlands

BIOGRAPHY

Dik MEVIUS started in 1980 as a vet in the north of The Netherlands. This was followed by seven years of specialisation in large animal medicine at Utrecht University. During his PhD studies the basis for his future career on antibiotic usage in animals and its consequences, resistance in microbial organisms, was initiated. He started in veterinary microbiology in 1991 at the Animal Health Service and moved to the CVI-Lelystad in 1994 where he built his expert group on antimicrobial resistance.

ABSTRACT

In The Netherlands sales of antibiotics increased from 300 tons in 1999 to almost 600 tons in 2007. In that period the use of antimicrobial growth promoters was reduced from 250 tons in 1998 to zero in 2006. Because the number of livestock produced remained stable, growth promoters were fully replaced by increased usage by vets. The working group ESVAC of the EMA in London reported that in The Netherlands per kg live weight produced, most antibiotics are used. In Dutch human medicine antibiotics are used very restrictively. In outpatients in The Netherlands antibiotic use is lowest of all Europe. This apparent contradiction feeds the negative perception of medical doctors, authorities and the public about food-animal production. As a result also any potential contribution of resistant organisms from animals to humans has more impact than in countries with high usage in humans.

Antimicrobial resistance occurs frequently in Dutch food-producing animals, which is optimally measured in the intestinal flora of healthy animals. These levels are high and increasing in commensal *E. coli* from broilers, pigs, and veal calves and to a lesser extent from dairy cattle. This indicates that food-animals are a reservoir of multiresistant organisms. Livestock MRSA (ST398) was first detected in a Dutch pig farm in 2005. Surveillance targeted at MRSA prevalence showed that most pig and veal calf farms are positive for MRSA, and that MRSA can also be found in companion animals, horses, poultry and meat products. The transmission route to humans is direct contact, and farmers and vets are considered to be at risk to be carriers. Patients at risk to carry MRSA are treated in isolation in hospitals to prevent spread. Both human infections and increased costs are the results, which has increased the level of concern of health care authorities about Dutch food-animal production. Since 2002 the occurrence of ESBLs was observed in *E. coli* and in *Salmonella* in broilers. All broiler farms are positive and virtually all animals shed ESBL-producing *E. coli* in their faeces. As a result almost all broiler meat products are positive for ESBL. A study conducted with the University Medical Centre of Utrecht (UMCU) and the Dutch Institute for Public Health and the Environment (RIVM) showed that 1 in 5 human clinical ESBL-producing isolates harboured genes and plasmids that are indistinguishable from poultry genes and plasmids. Poultry meat was considered to be the most likely source.

The concerns about public health consequences involved have resulted in changes in the policy of the Dutch authorities. In 2008 the Dutch minister of Agriculture, Nature and Food quality, installed a task Force on Antimicrobial Resistance in Food Animals and forced the combined animal production sectors and the Veterinary Association

(KNMvD) to sign covenants in which measures to reduce antibiotic use and resistance are described. In 2010 after discussion in parliament about ESBLs in poultry, mandatory reduction targets in usage of 20 % reduction in 2011 and 50 % in 2013 were defined. This was followed by the definition of a 70 % reduction target in 2012. An essential part of the approach was to make all antibiotic usage on farms transparent. All antibiotics supplied by vets must be registered. This was implemented in 2011 in veal calves, broilers and pigs. In 2012 cattle will follow. Usage on farms is expressed as animal daily dosages per year (add/y), which mimics the Danish system of reporting. In this way farms and vets can be benchmarked and compared. Essential for this process is to install an independent institute to define targets for usage. In 2011 the independent Veterinary Drug Authority (SDa: www.autoriteitdiergeenmiddelen.nl) was installed for this purpose and the first targets were published in July 2011. Because of the concerns about MRSA and ESBLs in food-animals, the Dutch Health Council advised a full ban of usage of any new drugs in animals and a restriction of the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in animals. Moreover, it was advised to restrict the use of colistin, all beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in food-animals. Since this advice lacked the necessary detail, the Antibiotics Policy Working Group (WVAB) of the KNMvD wrote a guideline in which drugs were classified as first, second and third choice drugs for inclusion in treatment plans on farms (<http://wvab.knmvd.nl/wvabl>). And most animal production sectors have decided to stop usage of these third choice drugs in animals. As a result of all these measures taken by private production sectors, sales of antibiotics decreased by 40 % since 2007. However, to solve the current and future threats of multiresistant organisms in (food)-animals to human health, a substantial further reduction is warranted and on the longer term a change in animal production practices.

Antibiorésistance : le passage animal-Homme, mythe ou réalité ?

Jean-Yves MADEC, Laboratoire de Lyon – Anses

BIOGRAPHIE

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches et chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses (site de Lyon). Membre du conseil scientifique de l'ONERBA, Président du groupe vétérinaire du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur l'étude des mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

RÉSUMÉ

Ce sujet est régulièrement objet de débat, toujours traité avec passion et une inquiétude légitime, parfois avec des positions dogmatiques, voire partisans et la plupart du temps sans véritable validation des critères permettant d'établir une inférence causale. Ceci dit, il est souvent difficile de concilier le pas de temps, les conditions de mise en œuvre et le coût d'une enquête épidémiologique pour documenter des rapports de causalité. De ce fait, les microbiologistes décrivent l'état des lieux des connaissances moléculaires et sont souvent appelés à les transcrire eux-mêmes en dynamique de transmission. C'est en comparant les clones et les gènes provenant en général de collections obtenues « au fil de l'eau » qu'ils posent des hypothèses sur le passage de l'antibiorésistance entre l'animal et l'Homme, c'est rarement en menant des enquêtes ou en remettant en cause leurs échantillonnages. Pour autant,

c'est cette question du passage qui est l'un des fondements des politiques publiques, en particulier depuis les années 1990 où l'interdiction de l'usage de l'avoparcine animale est venue répondre au risque de prévalence accrue des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) chez l'Homme.

Certaines situations de contact étroit entre le monde animal et l'Homme constituent des voies de passage privilégiées et évidentes de l'antibiorésistance. Un exemple bien connu concerne les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) d'origine bactérienne. Lorsque la bactérie en cause est résistante aux antibiotiques, le passage animal-Homme est clair. Le cas du staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) dit d'origine porcine et appartenant au complexe clonal CC398, est un autre exemple de transmission liée, cette fois, à une exposition professionnelle.

Pour autant, la réciprocité (passage Homme-animal) existe tout autant, dans les mêmes situations de proximité (à titre d'exemple, bon nombre de SARM du chien sont des clones humains). Au final, toutes ces situations doivent être prises en compte avec le plus grand sérieux, mais ne semblent pas représenter, pour l'instant du moins, un flux massif de bactéries résistantes d'un réservoir dans l'autre.

En fait, cette question est de nature épidémiologique, mais elle n'est souvent abordée que par des microbiologistes. Or, la convergence entre les deux approches est indispensable. En effet, les microbiologistes documentent avec une grande précision les caractéristiques moléculaires des bactéries résistantes qu'ils étudient. Il est plus rare qu'ils le fassent dans des études planifiées permettant d'envisager la question de la causalité. La représentativité d'un échantillonnage est indispensable au calcul d'une prévalence et *a fortiori* à la comparaison pertinente de plusieurs prévalences (chez l'Homme et chez l'animal, par exemple). Etablir une association statistique entre deux variables (antibiorésistance chez l'Homme et contact avec une population animale, par exemple) requiert ensuite des schémas d'étude adaptés, de type cohorte (exposés/non exposés) ou cas/témoins. Et encore ne permettent-ils le plus souvent que de démontrer un lien statistique, sans préjuger d'une causalité directe. Rarement démontrée, la relation causale directe nécessite un contrôle supérieur des paramètres du lien statistique, que l'on peut atteindre, par exemple, par la voie expérimentale (essais cliniques, enquêtes épidémiologiques contrôlées...).

Modélisation de la transmission de bactéries résistantes entre animaux

Mathieu ANDRAUD, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané et Laboratoire de Fougères – Anses

BIOGRAPHIE

- Master en mathématiques appliquées, Clermont-Ferrand ;
- Doctorat en biologie, université de Rennes 1, Afssa LERAPP, unité EBEP (2005-2008) : modélisation de la diffusion du PCV-2 en élevage porcin ;
- Post-doctorat en pharmaco-épidémiologie, Afssa LERMVD, unité pharmacocinétique/pharmacodynamie (2009-2010) ;
- Post-doctorat, université d'Anvers, VAXINFECTIO-CHEMID (2010-2012) : modélisation de maladies infectieuses ;
- Modélisateur de systèmes biologiques complexes, Anses LERAPP, UEPEP (2012-).

RÉSUMÉ

L'usage des antibiotiques est un facteur aujourd'hui reconnu de sélection des bactéries résistantes. Mais la persistance et la diffusion des bactéries au sein d'une population est un autre facteur d'importance. La modélisation apparaît comme un outil complémentaire aux études bactériologiques et études de terrain, permettant l'identification des caractéristiques et des facteurs influençant la propagation et la persistance de ces bactéries.

Le taux de transmission, usuellement noté β , défini comme le nombre moyen de nouveaux cas générés par un individu infectieux (ou excréteur) par unité de temps, est le paramètre clé des modèles épidémiologiques. Cependant, l'estimation de ce paramètre est souvent difficile au regard des données disponibles en conditions de terrain (date d'apparition de symptômes, taille finale d'une épidémie). Le cadre expérimental ouvre des perspectives quant à cette estimation. En effet, le suivi de l'évolution du statut des animaux dans un environnement contrôlé, permet d'étudier la dynamique de transmission au cours du temps en identifiant précisément l'apparition de nouvelles infections. Dans le cadre de cette présentation, deux applications visant à étudier la transmission de bactéries résistantes entre animaux à partir d'essais expérimentaux seront décrites.

La première étude vise à quantifier la transmission horizontale de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones, de porcs inoculés vers des porcs sains, en l'absence de pression de sélection. Sept répliques d'une expérimentation mettant en contact trois porcs inoculés avec des souches *E. coli* résistantes à la ciprofloxacine ont été menés. Des prélèvements de faeces ont été effectués quotidiennement sur chaque animal et analysés afin de dénombrer la quantité de bactéries résistantes (unité-formant colonie ; CFU) par gramme de faeces.

Sur la base des résultats bactériologiques, un modèle de type S-I-S (Susceptible – Infectieux – Susceptible) a été utilisé et les estimations des paramètres ont été effectuées selon la méthode du maximum de vraisemblance. Deux niveaux de transmission ont été identifiés en fonction de la quantité de bactéries résistantes excrétée individuellement par les animaux contaminés : animaux excréteurs faiblement (entre 5^3 et 1^6 UFC/g, $\beta_i = 0.41$ [0.27; 0.62]) ou fortement ($>1^6$ UFC/g, $\beta_i = 0.98$ [0.59; 1.62]). Cette étude a ainsi permis de mettre en évidence une transmission dose-dépendante et la possibilité d'une ré-infection pouvant, en partie, expliquer la persistance de souches bactériennes résistantes en élevage porcin.

La seconde expérimentation porte sur l'évaluation du coût biologique chez *Campylobacter coli* et *Campylobacter jejuni* au travers de l'évaluation de la transmission de bactéries entre poules inoculées et saines. Pour chaque espèce, trois essais expérimentaux ont été menés mettant en contact 5 poules non-porteuses avec 10 poules inoculées avec des souches sensibles, résistantes et une suspension combinant souches sensibles et résistantes, respectivement.

Comme dans l'étude précédente, les résultats bactériologiques sont issus de dénombrements bactériens par gramme de faeces (prélèvements quotidiens), et le modèle utilisé est de type S-I-S. Ainsi, il a été démontré que la résistance chez *Campylobacter coli* n'influence pas la transmission ($\beta=2.4$ [0.86–6.98]). A contrario, les souches *C. jejuni* résistantes montrent une transmission plus faible que les souches sensibles ($\beta_r= 0.53$ 0.28–1.03; $\beta_s= 0.7$ [0.28–1.77]) suggérant un coût biologique de la résistance sur la capacité de transmission.

Comme illustré au travers de ces deux applications, la modélisation permet non seulement d'appréhender de manière quantitative la transmission, mais également d'affirmer ou d'infirmer certaines hypothèses (existence de réinfections, coût biologique lié à la résistance sur la transmission). La poursuite des travaux de modélisation devra à terme permettre d'intégrer les différents paramètres et facteurs pouvant influencer le portage de bactéries résistantes afin de tester différents scénarii de maîtrise au sein des élevages.

Coût biologique de la résistance aux antibiotiques chez *Campylobacter*: quelle conséquence sur la persistance des bactéries résistantes ?

Isabelle KEMPF, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané – Anses

BIOGRAPHIE

Isabelle KEMPF, docteur vétérinaire, docteur d'université est directeur de recherches de l'Anses, au laboratoire de Ploufragan Plouzané et chef d'unité mycoplasmodologie bactériologie. Son domaine de recherches concerne principalement l'antibiorésistance dans les filières avicoles et porcines.

RÉSUMÉ

Pour survivre malgré la présence d'antibiotiques dans leur environnement, les bactéries peuvent devenir résistantes grâce à des mutations chromosomiques ou à l'acquisition de gènes de résistance, souvent portés par des éléments génétiques mobiles. Ces modifications de leur patrimoine génétique s'accompagnent souvent d'un coût biologique, qui peut se traduire par une moindre croissance *in vitro* ou une réduction des capacités de colonisation de l'hôte, de transmission entre animaux ou de virulence en comparaison de souches sensibles. Mais les bactéries résistantes développent ensuite parfois des mutations compensatoires ou des stratégies qui leur permettent de réduire ce fardeau et de retrouver leur compétitivité, tout en demeurant résistantes.

Après avoir défini la notion et introduit les modalités d'étude du coût biologique de la résistance aux antibiotiques, nous prendrons l'exemple de *Campylobacter*, bactérie présente dans la flore digestive des volailles et fréquemment responsable de gastro-entérites humaines. La préparation de souches de *C. jejuni* ou *C. coli* sensibles et de leurs mutants isogéniques résistants aux fluoroquinolones ou aux macrolides sera décrite. Puis la comparaison des propriétés biologiques des souches sensibles et de leurs mutants résistants, dans différents environnements, *in vitro* ou *in vivo* chez le poulet, permettra d'évaluer les conséquences de la résistance sur la capacité des souches à persister à l'arrêt de la pression de sélection antibiotique. Par exemple, nous verrons que, chez le poulet, en absence

de traitement antibiotique, certaines souches de *C. jejuni* résistantes aux macrolides sont rapidement exclues de la flore digestive par leur homologue sensible, alors que le mutant résistant de certaines souches de *C. coli* persiste dans la flore digestive au même niveau que la souche sensible isogénique.

En conclusion, la capacité d'adaptation des souches résistantes, ainsi que d'autres phénomènes de sélection croisée ou de co-sélection, doivent nous faire redouter la persistance de bactéries résistantes, même après l'arrêt de l'utilisation de certains antibiotiques et nous inciter à instaurer au plus vite un usage raisonné des antibiotiques.

Zeitouni, S., Collin, O., Andraud, M., Ermel, G., Kempf, I., Fitness of macrolideresistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist* 18, 101-108.

Zeitouni, S., Guyard-Nicodème, M., Kempf, I., accepté Comparison of adhesion, invasion, motility and toxin production of *Campylobacter* strains and their resistant mutants. *Microbial Drug Resistance*.

Zeitouni, S., Kempf, I., Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist* 17, 171-179.

Petite histoire du succès de *Salmonella* Genomic Island 1 à travers ces dernières décennies

Benoît DOUBLET, Inra/UMR1282 infectiologie et santé publique, Nouzilly, France

BIOGRAPHIE

Benoît DOUBLET est chargé de recherches à l'Inra depuis 2005 où il s'intéresse à la diffusion de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes zoonotiques majeures. Il étudie notamment l'épidémiologie moléculaire des éléments génétiques mobiles supports des gènes de résistance (îlots génomiques et plasmides de multirésistance) et développe des études mécanistiques et fonctionnelles des transferts génétiques horizontaux responsables de la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques entre bactéries.

RÉSUMÉ

L'îlot génomique *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) est le premier îlot chromosomique de multi-résistance identifié chez *Salmonella*. Sa découverte fait suite à la diffusion épidémique mondiale d'une population clonale de *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium lysotype DT104 (*S. Typhimurium* DT104). Les souches penta-résistantes (Ampicilline, Chloramphénicol/Florfénilol, Streptomycine/Spectinomycine, Sulfamides, Tétracyclines (phénotype ACSSuT)) de *S. Typhimurium* DT104 ont été décrites initialement chez les bovins et l'Homme au Royaume-Uni au cours des années 1980. Cette population clonale de *S. Typhimurium* DT104 résistante à est alors devenue majoritairement impliquée dans les salmonelloses humaines pendant les années 1990. Ce n'est qu'à la fin des années 1990, que les gènes responsables de ces résistances ont tous été identifiés au sein d'une région chromosomique de 13 kb constituée d'un intégron complexe nommé ultérieurement In104.

En 2001, l'intégron complexe In104 a été localisé dans la partie 3' d'un îlot génomique appelé alors SGI1. D'une taille de 42.4 kb, SGI1 est inséré dans le chromosome de *Salmonella* dans les 18 dernières paires de bases (site *attB*) du gène *trmE* (codant une GTPase impliquée dans la modification de certains ARNt). L'îlot génomique SGI1 est flanqué à ses extrémités de répétitions directes imparfaites de 18 pb, nommées DR-L et DR-R.

Plasticité génétique de SGI1, variabilité des phénotypes de résistance et diffusion

Les caractéristiques génétiques de l'intégron complexe In104 telles que la présence de deux sites d'insertion de cassettes de gène de résistance (*attI*), deux copies d'éléments 5'-CS et 3'-CS (conserved-segment), un élément ISCR, lui confèrent une importante plasticité génétique en terme d'acquisition et d'échange de gènes de résistance aux antibiotiques. A ce jour, il existe plus d'une trentaine de variants différents de l'intégron de SGI1. Les phénomènes d'échanges de cassettes de gènes, de recombinaison homologue intra/inter intégrons, d'insertion de transposons, de séquences d'insertion, et de divers remaniements génétiques ont généré une grande variabilité des phénotypes de multirésistance aux antibiotiques conférés par les variants de SGI1. La grande diversité de variants de l'intégron de SGI1 montre bien la plasticité de cet intégron, qui est capable de s'enrichir de différents gènes de résistance et divers éléments génétiques mobiles (transposons, IS, ISCR,...) qui joue un rôle direct dans sa plasticité.

Ces nombreux variants de SGI1 ont été identifiés chez plus de 25 sérotypes différents de *Salmonella* et également chez *Proteus mirabilis* d'origines très diverses dans le monde entier indiquant une capacité remarquable à disséminer entre bactéries. La prévalence, l'émergence, l'aspect clonal des isolats possédant SGI1 a été étudié chez peu de sérotypes de *Salmonella*. L'émergence de souches de Paratyphi B dT⁺ responsables de gastro-entérites chez l'homme a été décrite à la fin des années 1990 dans plusieurs pays puis a disparu au début des années 2000. Plus récemment, une population clonale de souches de sérotype Kentucky résistantes à la ciprofloxacine et possédant différents variants de SGI1 a émergé en Afrique. De nombreux voyageurs provenant d'Afrique sont régulièrement contaminés par ce clone émergent qui représente actuellement l'un des cinq sérotypes de salmonelle le plus prévalent chez l'homme dans plusieurs pays d'Europe.

Transfert horizontal par mobilisation en trans

Le transfert conjugatif de SGI1 a été démontré expérimentalement *in vitro* entre souches de *Salmonella* (différents sérotypes) ainsi qu'entre *Salmonella* et *E. coli*. SGI1 s'excise du chromosome pour former un intermédiaire circulaire par recombinaison entre les répétitions DR-L et DR-R. La forme circulaire extrachromosomique de SGI1 est alors capable de transférer par conjugaison vers la bactérie réceptrice où elle s'intègre de manière site-spécifique dans le chromosome bactérien au niveau du gène *trmE*. Cependant, le transfert par conjugaison de SGI1 nécessite la présence d'un plasmide conjugatif helper dans la bactérie donneuse. Récemment, il a pu être démontré que la mobilisation en *trans* de SGI1 est spécifiquement médiée par les plasmides conjugatifs de multirésistance à large spectre d'hôte du groupe d'incompatibilité IncA/C. SGI1 est donc un Élément Intégratif site-spécifique Mobilisable (IME).

Perspectives de recherche

L'émergence de souches résistantes à la ciprofloxacine et possédant SGI1 ainsi que la récente description de variants de SGI1 chez *Salmonella* et *Proteus* porteurs notamment de gènes de résistance (β -lactamase à spectre étendu, rRNA méthylase, *qnr*) à des antibiotiques thérapeutiques d'intérêt majeur, suscite une vive inquiétude en terme de santé publique. Une surveillance moléculaire de l'émergence de pathogènes bactériens possédant SGI1 et donc multirésistants aux antibiotiques est indispensable ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes de diffusion des gènes de résistance et de leurs supports génétiques dans l'espoir de contrecarrer le développement de la résistance aux antibiotiques.