

Rencontres
scientifiques
de
l'Anses



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement

Épidémiologie et modélisation en antibiorésistance

Dossier du participant

13

novembre 2018

Espace Diderot
10 Rue Traversière - 75012 Paris

ÉDITORIAL

L'Anses est fortement mobilisée sur le sujet de la résistance aux antibiotiques. Elle intervient en effet dans le cadre de l'évaluation réglementaire en amont de l'autorisation de mise sur le marché des antibiotiques en médecine vétérinaire, dans celui de la surveillance des niveaux de résistance des bactéries animales par le réseau national Résapath, au travers de ses activités de référence sur la résistance des souches isolées de la chaîne alimentaire et de la surveillance des ventes d'antibiotiques en France, ou encore dans le cadre de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des antibiotiques en santé animale.

L'ensemble des activités de recherche, de référence, de surveillance et d'évaluation des risques conduites par l'Anses au cours de ces dernières années ont apporté leur contribution au succès du plan EcoAntibio 2017 et notamment à la mesure des performances de ce plan du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.

Comme chaque année depuis maintenant dix ans à l'occasion de la Journée européenne sur l'antibiorésistance, l'Agence organise des rencontres scientifiques dédiées. Elles participent à l'information et à la mobilisation des acteurs concernés, afin d'explorer de nouvelles actions pour une meilleure utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et de limiter la diffusion des gènes de résistance par la chaîne alimentaire et l'environnement des productions animales.

Cette dixième édition sera consacrée à l'état des lieux et à la prospective en matière d'épidémiologie et de modélisation, à leurs implications en santé animale, dans l'environnement, et par extension en santé humaine. Elle participe à l'information et à la mobilisation des acteurs, afin d'explorer de nouvelles actions pour une meilleure utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et de limiter la diffusion des gènes de résistance par la chaîne alimentaire et l'environnement des productions animales.

En 2018 ces rencontres s'inscrivent pleinement dans la mise en œuvre de la feuille de route interministérielle adoptée le 18 novembre 2016 qui vise à renforcer et coordonner les efforts pour lutter plus efficacement contre l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs. Les deux rapports annuels de l'Agence sur l'évolution nationale des résistances chez l'animal (Rapport Résapath) et sur les ventes d'antibiotiques vétérinaires en France seront présentés, de même que des éclairages sur différentes stratégies de recherche contribuant à relever les défis liés à cette question majeure de santé publique.

Préserver l'efficacité des antibiotiques pour le traitement des maladies de l'Homme et de l'animal est un défi majeur en santé publique pour les années à venir, tant les espoirs sont faibles de voir apparaître de nouvelles familles d'antibiotiques dans un futur proche.

Gageons que ces dixièmes Rencontres de l'Anses consacrées à la lutte contre l'antibiorésistance seront l'occasion d'échanges fructueux entre les différents acteurs de la santé humaine et animale, afin de préserver l'efficacité de ce bien commun que sont les antibiotiques.

Roger GENET
Directeur général de l'Anses

OUVERTURE

Roger GENET

Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Roger Genet a été nommé Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, le 24 mai 2016.

Directeur général de la recherche et de l'innovation au ministère chargé de la Recherche depuis mars 2012, ancien président de l'Alliance nationale de recherche pour l'environnement ALLEnvi, Roger Genet est un scientifique investi depuis plus de dix ans dans les politiques de recherche et d'expertise, en appui aux politiques publiques, dans les domaines de la santé, de l'agriculture et de l'environnement.

Patrick DEHAUMONT

Directeur général de l'alimentation

Patrick DEHAUMONT est Directeur général de l'alimentation au Ministère de l'agriculture et de l'alimentation en charge de la politique de santé animale, de bien-être animal, de santé végétale et de la sécurité sanitaire des aliments.

CLÔTURE

Christian BRUN-BUISSON

Délégué ministériel au Ministère des solidarités et de la santé

Christian Brun-Buisson est professeur de médecine et de soins intensifs à l'Université Paris-Est Créteil et ancien directeur de l'unité de soins intensifs médicaux et de l'unité de contrôle des infections de l'hôpital Henri Mondor. Il est actuellement délégué ministériel pour la résistance aux antimicrobiens au Ministère des solidarités et de la santé.

DISCUSSION AVEC LA SALLE – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Jean-Yves MADEC

Directeur scientifique Antibiorésistance – Laboratoire de Lyon – Anses

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches, chef de l'unité antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses - site de Lyon et Directeur scientifique antibiorésistance de l'Anses. 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 les mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

Rapport 2018 des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire

Delphine URBAN – Agence nationale du médicament vétérinaire (AMNV) – Anses

BIOGRAPHIE

Microbiologiste de formation (PhD), Delphine URBAN a rejoint l'Agence nationale du médicament vétérinaire (AMNV) – Anses en 2016. Elle est en charge du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Elle participe à différents projets visant à mieux évaluer l'utilisation d'antibiotiques dans les filières animales.

RÉSUMÉ

L'Agence a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent et couvre 100 % des médicaments autorisés. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des ventes par espèce de destination.

Comment doit-on interpréter ces résultats ?

Compte tenu des différences d'activité et de posologie entre les différents antibiotiques, les tonnages d'antibiotiques vendus ne traduisent pas précisément leur utilisation. L'indicateur ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) estime le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques, en prenant en compte la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps.

Éléments de contexte

Le plan Ecoantibio 2012-2016 visait une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en 5 ans. L'objectif global de ce premier plan a été atteint en 2016 avec une diminution de l'exposition animale aux antibiotiques de 37 % en 5 ans. Le nouveau plan Ecoantibio 2017-2021 vise à inscrire dans la durée la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques.

Volume des ventes

En 2017, le volume total des ventes s'élève à 499 tonnes d'antibiotiques et s'inscrit en baisse de 5,9 % par rapport à l'année 2016. Il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi en 1999 (1311 tonnes).

Exposition des animaux aux antibiotiques

Toutes espèces animales confondues, l'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques (ALEA) a diminué de 3,6 % en France par rapport à 2016.

Sur la dernière année, l'évolution de l'exposition varie selon les espèces : une baisse est observée pour les lapins (-19,4 %), les volailles (-10,1 %) et les porcs (-3,3 %), alors que l'exposition a augmenté pour les carnivores domestiques (+6,6 %) et les bovins (+1,2 %).

En 2017, l'exposition aux antibiotiques *via* les prémélanges médicamenteux a diminué de 21,5 % par rapport à 2016, et l'exposition *via* les poudres et solutions orales a augmenté de 3,3 %.

Les Céphalosporines de 3^e et 4^e générations et les Fluoroquinolones

Les Céphalosporines de dernières générations et les Fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent l'alternative ou une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme.

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt fixe un objectif de réduction de 25 % en 3 ans de l'utilisation des antibiotiques appartenant à chacune de ces familles, avec l'année 2013 comme référence.

L'objectif a été atteint en 2016, et la diminution de l'exposition s'est poursuivie en 2017.

L'exposition aux Céphalosporines de dernières générations a diminué de 94,2 % en 2017 par rapport à 2013, toutes espèces confondues. Sur les 4 dernières années, l'ALEA pour cette famille d'antibiotiques a diminué pour les bovins (-94,9 %), les porcs (-93,7 %), les carnivores domestiques (-65,5 %) et les chevaux (-95,0 %). Après une forte baisse de l'exposition des carnivores domestiques, une augmentation de 21,7 % est observée entre 2016 et 2017.

Une diminution de l'exposition aux Fluoroquinolones de 87,8 % a été observée en 2017 par rapport à 2013. Sur les 4 dernières années, l'ALEA pour cette famille d'antibiotiques a diminué pour les bovins (-93,1 %), les porcs (-93,9 %), les volailles (-50,3%), les carnivores domestiques (-73,0 %) et les chevaux (-93,9 %).

Ces bons résultats font suite à la publication d'un décret et d'un arrêté interministériel en mars 2016 visant à encadrer la prescription et la délivrance des médicaments contenant ces antibiotiques d'importance critique.

La colistine

La publication en novembre 2015 décrivant le premier mécanisme de résistance à la colistine transférable par plasmide a conduit à la mise en place d'une surveillance renforcée pour cet antibiotique.

Le plan Ecoantibio 2017-2021 a fixé l'objectif d'une réduction de 50 % en 5 ans de l'exposition à la colistine en filières bovine, porcine et avicole, en prenant comme référence l'ALEA moyen 2014-2015.

L'exposition à la colistine a diminué de 48,0 % en 2017 par rapport à l'exposition moyenne calculée pour les années 2014 et 2015. L'exposition a diminué pour les bovins (-38,7%), les porcs (-60,3%), et les volailles (-36,9 %).

Après une diminution importante sur les dernières années du recours aux Céphalosporines de 3^e et 4^e générations, aux Fluoroquinolones et à la colistine, un effet de seuil semble apparaître. Au travers des résultats 2017, il semble qu'il y ait un report limité des utilisations vers d'autres familles d'antibiotiques.

Les résultats de l'année 2017 témoignent d'un engagement efficace de l'ensemble des parties prenantes dans la lutte contre l'antibiorésistance. La dynamique pour l'utilisation prudente et responsable des antibiotiques en médecine vétérinaire doit être maintenue.



Surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente : résultats 2018 en France

Sophie GRANIER – Laboratoire de Sécurité des Aliments – Anses

BIOGRAPHIE

Sophie Granier, Docteur en Microbiologie, a rejoint l'Anses en 2005 pour participer au programme national de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries isolées en santé animale et dans les aliments. Au sein du Laboratoire National de Référence Résistance Antimicrobienne, elle s'est particulièrement concentrée sur l'étude de l'antibiorésistance des salmonelles. Elle contribue à plusieurs groupes d'experts, au niveau national comme international, notamment pour l'ANSES, l'AFNOR, ou l'EFSA.

RÉSUMÉ

La surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries commensales et zoonotiques est réglementée au sein de l'Union Européenne par la directive 2003/99/CE. La décision 2013/652 complète ce dispositif et harmonise les systèmes de surveillance entre chaque état membre. La surveillance est organisée alternativement tous les deux ans : chez les volailles (poulets de chair, poules pondeuses et dindes) les années paires et chez les animaux de boucherie (bovins et porcins) les années impaires. La résistance aux antimicrobiens est évaluée par la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur un nombre de souches défini et les valeurs obtenues sont comparées aux seuils épidémiologiques de l'EUCAST. Les espèces bactériennes à surveiller sont *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., et *E. coli*. Depuis janvier 2015, la détection par des méthodes sélectives des *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération, par production de BLSE, de céphalosporinase ou de carbapénémase, est rendue obligatoire dans les prélèvements de caeca à l'abattoir et de viandes à la distribution. Les résultats des Etats Membres sont publiés par l'EFSA en janvier de l'année N+2.

Ainsi, la campagne 2017 concernait les animaux de boucherie.

La surveillance des *E. coli* indicateurs à l'abattoir chez les bovins de moins d'un an et les porcs montre qu'1/3 des souches isolées sont sensibles à tous les antibiotiques testés. Les pourcentages de résistance les plus élevés ont été observés pour l'ampicilline, la tétracycline, les sulfamides et le triméthoprim. Un unique isolat de *E. coli* BLSE a été identifié pour chacune des espèces animales surveillées. Il ne s'agit que de la 2^{ème} campagne de surveillance des *E. coli* indicateurs chez les bovins de moins d'un an à l'abattoir ; il est trop tôt pour observer des tendances. En revanche, la surveillance des *E. coli* indicateurs à l'abattoir chez les porcs montre entre 2009 et 2017 une diminution significative de la résistance à la tétracycline et une augmentation significative de la résistance aux quinolones et fluoroquinolones.

La surveillance sélective des *E. coli* producteurs de BLSE ou de céphalosporinase à l'abattoir a permis de détecter au sein des 2 espèces animales des fréquences élevées de résistances aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Une majorité des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (80%) produisait des enzymes de type BLSE. Le profil majoritaire chez les porcs était résistant à 3 classes d'antibiotiques (β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), tétracyclines et sulfamides) et représentait 1/3 des isolats. Le profil majoritaire chez les bovins de moins d'un an était résistant à 5 classes d'antibiotiques (β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), tétracyclines, phénicolés, diaminopyrimidines et sulfamides) et représentait 1/4 des isolats. La surveillance sélective des *E. coli* producteurs de BLSE ou de céphalosporinase à la distribution a mis en évidence une prévalence très faible (< 1%) des *E. coli* BLSE dans les viandes porcines et bovines.

La surveillance des salmonelles sur les carcasses de porcs à l'abattoir a permis d'isoler et de caractériser 206 souches de *Salmonella* spp. issues de 1606 prélèvements conformes. Aucune résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, aux carbapénèmes, aux fluoroquinolones, à l'azithromycine ou à la colistine n'a été identifiée. Parmi les sérovars les plus fréquemment isolés, on notera le variant monophasique de Typhimurium clone « européen » au profil de résistance à l'ampicilline, les sulfamides et la tétracycline (ainsi que la streptomycine non surveillée ici) et *S. Derby* majoritairement de résistants à la tétracycline et aux sulfamides. La surveillance des salmonelles sur les carcasses de bovins de moins d'un an à l'abattoir n'a permis d'isoler que 16 *Salmonella* spp pour 2850 prélèvements conformes. Aucune résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, aux carbapénèmes, à l'azithromycine ou à la colistine n'a été identifiée.

A ce jour, la surveillance officielle de l'antibiorésistance en France n'a mis en évidence aucun des dangers de santé publique majeur que représentent les *E. coli* producteurs de carbapénémases ou les *Salmonella* Kentucky CIP-R dans les filières de production nationale.

Surveillance de la résistance animale par le réseau Résapath : faits marquants en 2018

Marisa HAENNI – Laboratoire de Lyon – Anses

BIOGRAPHIE

Marisa HAENNI est scientifique et chef d'unité adjointe de l'unité Antibiorésistance et Virulence Bactériennes (AVB), au laboratoire de l'Anses de Lyon. Elle est impliquée dans la surveillance et l'épidémiologie moléculaire des mécanismes de résistances aux antibiotiques chez les bactéries d'origine vétérinaire, et participe à la coordination du réseau Résapath. Ses axes de recherche majeurs concernent les enjeux croisés Homme-animal, surtout chez les entérobactéries et les staphylocoques.

RÉSUMÉ

Le réseau Résapath collecte les données d'antibiogrammes des bactéries issues de prélèvements cliniques d'origine animale en France, et assure ainsi une couverture nationale des taux de résistances aux antibiotiques dans les différents secteurs. La représentativité du Résapath (distribution géographique des antibiogrammes collectés par espèce animale) a été évaluée en 2017. La couverture géographique du Résapath est très bonne chez les bovins et les porcs, et bonne pour les autres espèces. Son périmètre a encore progressé en 2017, comme c'est le cas de manière ininterrompue depuis 2005. En 2017, il compte trois laboratoires adhérents de moins qu'en 2016 (71 versus 74) mais a collecté 56 286 antibiogrammes (versus 55 691 en 2016). La répartition des antibiogrammes par espèce animale est la suivante : chiens (26,0 %), volailles (23,5 %) et bovins (21,0 %). Les chats sont en 4^{ème} position (8,5 %), suivis des chevaux (7,2 %) et des porcs (6,1 %). Pour la première fois dans l'histoire du Résapath, les données issues de chiens sont les plus nombreuses, surpassant ainsi les données issues d'animaux de production.

Comme chaque année, une attention particulière est portée sur la résistance aux antibiotiques critiques. La proportion la plus élevée de résistance aux C₃G/C₄G se situe autour de 6 % (équidés : 6,2 %, chiens : 5,8 %). Cette proportion se trouve autour de 4 % chez le chat (4,1 %) et les bovins (3,6 %) alors qu'elle est inférieure à 2 % chez les porcs, poules/poulets et dindes. Dans toutes les espèces animales excepté les chevaux, les proportions de résistance aux C₃G/C₄G atteignent les niveaux les plus bas depuis 2009.

En ce qui concerne les fluoroquinolones, les proportions de souches résistantes restent toujours globalement supérieures à celles aux C₃G/C₄G, quelles que soient les espèces animales. La filière bovine reste celle présentant la proportion de résistance aux fluoroquinolones la plus élevée (11,2 %), même si la forte décroissance entamée en 2016 se poursuit. Dans les autres espèces animales, les niveaux de résistance sont les suivants : chiens : 7,5 %, poules/poulets : 5,7 %, porcs : 4,3 %, équidés : 4,3 %, dindes : 2,9 %, présentant des tendances à la baisse dans toutes les filières.

S'agissant de la résistance à la colistine, et malgré les limites de la méthode (diffusion) pour son évaluation *in vitro*, les données montrent une situation maîtrisée sur 10 ans, avec une augmentation significative et continue de la proportion des souches sensibles. Des données moléculaires ont montré la prédominance sur le territoire français du gène *mcr-1*, porté soit par un plasmide de type IncHI2 (en co-localisation systématique avec un gène de résistance aux C₃/C₄G) soit de type IncX₄ (sans autre gène de résistance). Le gène *mcr-3* a également été détecté sur le territoire français, associé à un clone particulier de *E. coli*.

En ce qui concerne les antibiotiques non critiques, chez *E. coli*, la tendance globale à la baisse ou la stabilisation (période 2006-2017) identifiée les années précédentes demeure. Sur 10 ans, la diminution de la résistance

à la tétracycline dans les filières volailles, et dans une moindre mesure dans la filière porc, est le phénomène le plus marquant. En filière bovine, où les niveaux de résistance à l'amoxicilline, à la tétracycline et aux aminosides (hors gentamicine) sont très élevés, il n'y a que très peu d'évolutions depuis dix ans. La multi-résistance, définie comme la résistance à au moins trois antibiotiques parmi cinq testés issus de familles différentes, est toujours plus marquée en filière bovine parmi les souches résistantes aux C3G/C4G. Cependant, sur la période 2011-2017, la proportion de souches multi-résistantes est en diminution significative dans toutes les espèces.

Chez les staphylocoques, la problématique principale chez les animaux reste la proportion élevée de souches de *Staphylococcus pseudintermedius*, pathogène majeur du chien, résistantes à la méticilline (SPRM ; 15-20 % des souches). L'étude de la structure de population montre une diminution constante du clone majoritaire en Europe (ST71) au profit d'une multitude de clones dont certains sont plus sensibles et d'autres plus résistants que le ST71. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont globalement rares (1-2 % chez les chiens, en-dessous de 1% chez les bovins), et trouvés surtout chez les équidés (5 %, principalement du clone CC398).

Finalement, les études moléculaires complètes, comprenant l'identification des gènes impliqués ainsi que la caractérisation des plasmides porteurs, sont aujourd'hui requises pour comprendre les voies de dissémination de la résistance. Pour ne citer que deux exemples, de telles approches ont permis d'une part de détecter l'émergence en France des BLSE de type CTX-M-55 et d'autre part de montrer que l'épidémiologie des plasmides porteurs de résistances de type CTX-M-1 n'est pas la même chez les équidés et chez les bovins.

Résultats du projet européen EFFORT : données épidémiologiques sur l'usage des antibiotiques et l'antibiorésistance en filières animales

Steven SARRAZIN — Université de Gand, Faculté de Médecine Vétérinaire, Belgique

BIOGRAPHIE

Steven Sarrazin a obtenu le diplôme de vétérinaire à l'Université de Gand en 2010. Il y a commencé une thèse de doctorat sur l'épidémiologie de la transmission horizontale de la diarrhée virale bovine. En même temps, il y entreprend un master complémentaire en statistiques. Après la défense de sa thèse en 2015, il continue dans la recherche, notamment dans le domaine de l'épidémiologie de l'antibiorésistance. Il participe à un projet de recherche européen, dans laquelle son unité est responsable pour la quantification de l'usage des antibiotiques chez les animaux d'élevages et de compagnie.

RÉSUMÉ

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont souligné à plusieurs reprises l'importance de la crise de santé publique que représente la résistance aux antimicrobiens (RAM). Il y a de fortes indications de transmission de la RAM entre l'animal et l'humain et l'utilisation d'antimicrobiens (UAM) est le principal facteur de sélection de la RAM.

Le projet de recherche européen EFFORT (Ecology from Farm to Fork Of microbial drug Resistance and Transmission) a étudié pendant cinq ans (2013-2018) l'épidémiologie et l'écologie de la RAM chez les animaux producteurs d'aliments, l'environnement et les humains pour quantifier les voies d'exposition des humains à cette maladie (www.effort-against-amr.eu).

Entre autres espèces animales, des élevages de porcs et de poulets de chair ont été visités et échantillonnés dans le cadre d'une étude transversale dans neuf pays : Allemagne, Belgique, Bulgarie, Danemark, Espagne, France, Italie, Pologne, Pays-Bas et France. Dans chaque ferme, les données de l'UAM ont été recueillies sur les traitements de groupe antimicrobiens à partir d'un lot ou d'un troupeau. En outre, des données sur les antimicrobiens achetés au cours de l'année précédant la visite ont été recueillies. Au cours de la visite, des échantillons de fèces ont été prélevés sur des animaux du lot à partir duquel des données sur le traitement du groupe d'antimicrobiens ont été recueillies.

Lors d'une première analyse, *Escherichia coli* a été isolé à partir des échantillons fécaux. Afin d'évaluer la résistance, des concentrations minimales inhibitrices (CMI) avec microdilution du bouillon ont été déterminées pour un groupe fixe d'antimicrobiens et des valeurs seuils épidémiologiques EUCAST ont été utilisées pour distinguer la sensibilité de type sauvage de la sensibilité réduite. Pour une deuxième analyse, la métagénomique du fusil de chasse, les échantillons fécaux individuels ont été homogénéisés et regroupés par ferme. L'ADN a été extrait, traité et séquencé de façon centralisée pour cartographier l'abondance des gènes de résistance. Dans une troisième analyse, l'UAM basée sur les données de traitement de groupe et les données d'achat a été quantifiée par l'indicateur d'incidence du traitement (IT). TI exprime le pourcentage d'animaux qui reçoivent une dose d'antimicrobiens chaque jour, ou l'équivalent, pendant lequel pourcentage de temps un animal est traité avec des antimicrobiens dans une certaine phase de production ou sa vie entière. Plusieurs techniques statistiques ont été utilisées pour relier les résultats de l'UAM et de la RAM.

Cette présentation donnera un aperçu des résultats de ces analyses.



Dynamique du microbiote fécal chez le veau soumis à une pression antibiotique

Ménil MASSOT — IAME UMR 1137 INSERM, Universités Paris Diderot et Paris Nord, Faculté de Médecine Bichat, Paris

BIOGRAPHIE

Vétérinaire de formation, Ménil Massot a complété son cursus par un master 2 en épidémiologie et santé animale, puis en méthodes statistiques appliquées à la recherche biomédicale. Elle a démarré une thèse d'université en microbiologie au sein de l'unité mixte de recherche 1137 Inserm, Universités Paris Diderot et Paris Nord « IAME ». Ses travaux de recherche portent sur les communautés microbiennes intestinales des bovins et l'impact des antibiotiques.

RÉSUMÉ

L'exposition importante et prolongée des flores bactériennes digestives aux antibiotiques a des conséquences sur leurs compositions, et en font le lieu d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, notamment au sein des populations digestives d'*Escherichia coli* (1, 2). La filière de production du veau de boucherie est celle où l'exposition des veaux est la plus élevée (3). Les veaux de cette filière sont généralement des mâles provenant des élevages laitiers. Ils arrivent à l'âge de deux semaines dans des fermes d'engraissement dans lesquelles ils restent cinq à six mois.

En collaboration avec le laboratoire de l'unité Antibiorésistance et Virulence Bactériennes de l'Anses à Lyon, nous avons réalisé une étude de suivi longitudinal du microbiote fécal de veaux de boucherie. L'objectif était de décrire la dynamique à long terme du microbiote fécal chez le veau soumis à des pressions antibiotiques. Trois fermes d'engraissement ont été incluses. Les fèces de 44 veaux ont été prélevés sept jours après leur arrivée dans les fermes (15 veaux dans deux fermes et 14 dans la troisième), puis deux fois par mois jusqu'au départ pour l'abattoir.

Les prélèvements utilisés dans l'étude présentée ici sont un sous-ensemble de la totalité des échantillons réalisés, et correspondent pour chaque veau aux deux premiers prélèvements (réalisés le premier mois), puis un prélèvement par mois jusqu'au départ pour l'abattoir, soit sept prélèvements. Dans deux fermes, des traitements antibiotiques collectifs ont été donnés durant les trois premières semaines d'engraissement.

D'une part, l'analyse du microbiote fécal a été réalisée par séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16S. La diversité β , qui mesure le degré de différence entre deux communautés microbiennes, a été mesurée par les distances Unifrac. L'évolution au cours du temps de la diversité β et de l'abondance relative des genres bactériens dominants a été décrite. La diversité α , qui est la diversité écologique qu'il existe au sein d'une communauté microbienne a été mesurée par l'indice de Shannon et le nombre d'unités taxonomiques opérationnelles. D'autre part, le nombre d'*E. coli* par gramme de fèces (nombre d'*E. coli*/g) a été estimé par PCR quantitative. Nous avons modélisé la dynamique des indices α et du nombre d'*E. coli*/g au cours du temps à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes, en prenant en compte l'effet des fermes sur chaque paramètre et le veau comme effet aléatoire. La dynamique des indices de diversité α a été modélisée par un modèle à deux pentes, et celle du nombre d'*E. coli*/g par un modèle polynomial quartique. Pour une des fermes pratiquant une antibiothérapie à l'entrée et celle n'en pratiquant pas, nous avons pu estimer la dose de poudre de lait consommée par kilo de poids vif. Nous avons comparé les prédictions moyennes du modèle du nombre d'*E. coli*/g avec les doses de poudre de lait quotidienne reçues dans ces fermes.

Les indices de diversité β et les genres dominants montrent une homogénéisation persistante de la composition du microbiote commune à tous les veaux lors du premier mois. La diversité α augmente au cours du temps dans les trois fermes. Cette augmentation est biphasique. Au premier jour d'engraissement, les prédictions des indices α estimées par les modèles étaient significativement plus faibles dans les fermes pratiquant une antibiothérapie à l'entrée par rapport à la ferme sans antibiothérapie à l'entrée. Les nombres d'*E. coli*/g subissent des variations importantes au cours du temps. Un des changements majeurs et communs aux trois fermes se traduit par une augmentation importante et transitoire au cours du deuxième mois. L'effet des fermes pratiquant une antibiothérapie à l'entrée sur les paramètres du modèle était significativement différent de la ferme sans antibiothérapie à l'entrée. La dynamique du nombre d'*E. coli*/g était similaire à celle de la dose de poudre de lait consommée par kilo de poids vif.

Les résultats de ces travaux montrent l'existence de plusieurs dynamiques des populations commensales bactériennes du veau à différents niveaux de granularité et sous l'influence conjointe de modifications physiologiques du veau, de son environnement dont l'alimentation, et de l'exposition antibiotique.

L'exposition prolongée aux antibiotiques des veaux de boucherie en début d'engraissement diminue la diversité des communautés microbiennes au moment du traitement. L'effet est limité dans le temps, ce qui suggère une résilience forte du microbiote fécal de ces veaux aux antibiotiques.

Références

1. V. de Lastours *et al.*, *J. Infect. Dis.* 206, 1399–1406 (2012).
2. J. Carlet, *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 1, 39 (2012).
3. N. Jarrige, G. Cazeau, E. Morignat, M. Chanteperdrix, E. Gay, *Prev. Vet. Med.* 144, 158–166 (2017).



Impact des mesures de bon usage des antibiotiques sur l'antibiorésistance : approche par modélisation à l'hôpital

F-Xavier LESCURE, Hôpital Bichat - APHP, UMR 1137 IAME – INSERM - Universités Paris Diderot, Faculté de Médecine Bichat – Paris

BIOGRAPHIE

Le Pr F-Xavier LESCURE est infectiologue dans le service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Bichat à Paris, médecin référent antibiotique pour l'hôpital, en charge de l'unité multidisciplinaire d'antibiothérapie. Ses axes de recherche, développés au sein de IAME sont les essais cliniques en antibiothérapie et le bon usage antibiotique. Il a également des activités d'enseignements en infectiologie au sein de l'université de médecine de Paris Diderot et ailleurs.

RÉSUMÉ

La France est l'un des pays européens les plus gros consommateurs d'antibiotiques en médecine humaine. Le niveau de consommation n'a pas diminué depuis les dix dernières années malgré des plans, des décrets et des circulaires sur la référence antibiotique. L'impact positif du bon usage antibiotique a déjà été démontré dans la littérature scientifique concernant la diminution de l'incidence des infections à bactéries multirésistantes. L'impact des programmes de bon usage antibiotique sur la consommation antibiotique et sur l'évolution des résistances dans la vraie vie est plus difficile à démontrer. Cela fait appel à des dimensions multiples et complexes intégrant des questions culturelles et comportementales, des notions d'implémentation et de durabilité des programmes qui sont difficiles à intégrer dans des études épidémiologiques ou des essais thérapeutiques. Par ailleurs, nous évoluons dans un milieu économique contraint qui impose de prioriser les actions à mener.

Les principes de modélisation permettent de s'affranchir de certaines difficultés méthodologiques classiques et permettent d'imaginer des scénarios intégrant des dimensions multiples avec des données issues de la littérature.

Nous verrons différentes expériences de modélisation permettant d'évaluer l'impact du bon usage antibiotique sur la résistance bactérienne en milieu hospitalier dans des contextes différents avec des modélisations concernant le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

Nous évaluerons les interactions existantes entre lavage des mains / hygiène et bon usage antibiotique. Nous pèserons l'impact d'une action hospitalière dans son contexte globale et environnementale et verrons que la réflexion des actions hospitalières de bon usage antibiotique doit s'intégrer dans une vision ville-hôpital indispensable.

Modélisation de la transmission d'entérocoques résistants à l'hôpital et analyse médico-économique des mesures mises en place

Lulla OPATOWSKI— Université de Versailles St Quentin / Institut Pasteur / Inserm

BIOGRAPHIE

Lulla Opatowski est Maître de Conférences à l'université de Versailles St Quentin (UVSQ) dans l'unité "Biostatistiques, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie and Maladies infectieuses " (B2PHI), UMR1181 (UVSQ, Inserm, Institut Pasteur). Sa recherche porte sur la modélisation mathématique, la simulation informatique et l'inférence statistique pour l'étude de la transmission des maladies infectieuses dans les populations, avec un intérêt particulier pour la résistance bactérienne aux antibiotiques et les interactions entre pathogènes au sein des hôtes humains.

RÉSUMÉ

La mise en place de mesures de contrôle efficaces visant à limiter la dissémination de bactéries résistantes est cruciale pour les hôpitaux mais peut être à l'origine d'une désorganisation et d'un coût économique importants. Bien que représentant un nombre d'infections et d'épidémies croissantes dans le monde, la transmission et les modalités de contrôle des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ont été peu étudiées, notamment en comparaison de *Staphylococcus aureus*, bactérie sur laquelle porte la plupart des études de modélisation. Nous présenterons ici l'étude d'une épidémie d'ERV dans un hôpital français en 2012-2013. L'éradication de l'épidémie, qui dura 22 semaines, nécessita la mise en place d'un grand nombre de mesures, dont entre autres le «*cohorting*» des patients à risque, l'interruption des admissions dans les services concernés et l'ouverture d'un service dédié à la cohorte. Dans un premier temps, nous estimons le coût économique et humain associé à l'épidémie pour l'hôpital. Nous analysons ensuite la transmission de la bactérie dans l'hôpital pendant l'épidémie et l'impact des mesures de contrôle sur sa diffusion en utilisant un nouveau modèle stochastique individu-centré spatialement explicite. Les taux de transmission de ERV dans les différents services sont estimés à partir de méthodes d'inférence bayésienne. Le modèle paramétré est ensuite utilisé pour simuler l'implémentation de différents scénarios de contrôle, incluant la surveillance active, le cohorting, une variété de schémas de dépistage et de techniques de détection (PCR ou culture).

L'impact de ces mesures et combinaisons des mesures sur la taille de l'épidémie et leurs coûts associés pour l'hôpital sont comparés. Nous montrons que la mise en place d'un «*cohorting*» des patients à risque ainsi que d'un schéma de dépistage optimisés est critique pour limiter la diffusion de ERV de façon coût-efficace.

Origine et diffusion mondiale de l'élément de résistance à la colistine *mcr-1*

Francois Balloux— University College London

BIOGRAPHIE

Francois Balloux est un généticien et biologiste computationnel travaillant principalement sur l'épidémiologie des maladies infectieuses. Ses travaux comprennent des aspects appliqués, telle la reconstruction de chaînes de transmission entre patients dans un hôpital, ainsi que des aspects plus fondamentaux comme l'étude de la peste au Moyen-Âge par l'utilisation de données de séquençage de génomes bactériens modernes et anciens.

RÉSUMÉ

La colistine est l'un des rares médicaments disponibles pour traiter les infections causées par les entérobactéries résistantes au carbapénèmes (CRE). La propagation récente de l'élément de résistance à la colistine *mcr-1*, constitue une menace pour la santé publique. Nous avons caractérisée la distribution mondiale de *mcr-1* à l'aide de 457 génomes d'isolats positifs pour *mcr-1*. L'élément *mcr-1* se trouve dans une diversité d'environnements plasmidiques, mais systématiquement partage les mêmes séquences flanquantes immédiates, indiquant que la mobilisation de *mcr-1* est un évènement unique.

Nos analyses établissent que tous les éléments *mcr-1* en circulation découlent de la mobilisation initiale de *mcr-1* par un transposon ISApl1 au milieu des années 2000, probablement dans un élevage porcin en Chine. Cette émergence a été suivie d'une expansion démographique rapide, amenant à sa distribution mondiale actuelle. Nos résultats représentent la première analyse phylogénétique systématique de l'origine et de la propagation de *mcr-1* et soulignent l'importance des éléments mobiles pour la propagation rapide de gènes de résistance aux antibiotiques.

Je consacrerai les dernières minutes de la présentation à une brève exposition des outils bio-informatiques et computationnels que nous développons pour la reconstruction de l'origine et diffusion spatio-temporelle d'autres éléments de résistance aux antibiotiques.

Modélisation de la transmission du SARM dans la filière porcine française

Jonathan BASTARD — Institut Pasteur, Cnam, Laboratoire de Ploufragan Plouzané de l'Anses

BIOGRAPHIE

Ingénieur agronome de formation, Jonathan BASTARD effectue une thèse dans le cadre d'un projet de recherche associant l'Institut Pasteur (unités B2PHI, EERA et PACRI), le Cnam (laboratoire MESuRS, unité PACRI) et l'Anses (laboratoire de Ploufragan-Plouzané). Ce projet consiste à modéliser la diffusion de bactéries antibiorésistantes au sein des filières animales.

RÉSUMÉ

Les Staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM) ont historiquement été considérés comme une cause de maladies nosocomiales à l'hôpital, puis leur importance a été également soulignée en médecine de ville. Depuis les années 2000, un nouveau type de SARM, nommé LA-MRSA, est isolé chez des animaux d'élevage et chez des personnes en contact avec des animaux du fait de leur profession (éleveurs, vétérinaires, travailleurs en abattoir) (1). Il a été suggéré que LA-MRSA pouvait également provoquer des infections chez des personnes sans contact direct avec des animaux d'élevage (2). En Europe, la filière porc semble être un réservoir important de LA-MRSA (3). Les premiers éléments recueillis sur l'épidémiologie du LA-MRSA ont mis en exergue le rôle de la transmission du SARM (3). C'est pourquoi il est important de mieux comprendre les dynamiques de transmission de LA-MRSA au sein de la filière porcine. Disposer d'un modèle de transmission intra et inter élevages peut ainsi permettre de comparer différentes stratégies de surveillance et de contrôle.

Un modèle combinant les dynamiques de porcs intra-élevage (naissances, conduite en bandes, envois à l'abattoir) et inter-élevages (mouvements des reproducteurs et porcs en croissance entre élevages) a été élaboré. La transmission de LA-MRSA est considérée comme exclusivement liée au contact entre animaux. Deux situations ont été considérées i) l'introduction de LA-MRSA dans une filière indemne, ii) une présence endémique dans les élevages (5% des élevages touchés (4)) ; afin de déterminer quels sont les élevages clefs sur lesquels devraient être ciblées la détection ou l'application de mesures de contrôle de la diffusion intra-élevage. Les résultats montrent que la diffusion est d'autant plus importante que des élevages situés en amont de la filière (sélectionneurs, multiplicateurs) ou exportant vers de nombreux autres sites, sont touchés. Les élevages introduisant des animaux d'un grand nombre de sources (souvent en aval de la filière) constitueraient les meilleurs sites sentinelle sous l'hypothèse d'une surveillance active ciblée de l'introduction dans la filière (détection plus sensible, rapide et efficace). Dans le cas d'une situation endémique et de l'existence de mesures de contrôle efficaces de la diffusion intra-élevage, les sites devant être privilégiés pour leur mise en œuvre sont ceux exportant leurs animaux vers le plus grand nombre de sites. Une application dans un nombre limité de sites (n=100) aléatoirement répartis serait sans effet sur la prévalence. Ainsi, notre modèle nous permet de connaître quels élevages de la filière porcine française il pourrait être préférable de cibler pour une meilleure efficacité des stratégies de contrôle et de la surveillance. Ce modèle est applicable à d'autres agents bactériens pouvant affecter la filière porc.

Références

1. Dahms *et al.* Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in farm workers and the livestock environment in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2014;56:53.
2. Larsen *et al.* Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(10):1349–52.
3. European Food Safety Authority. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008-Part B: factors associated with MRSA contamination of holdings. *EFSA Journal* 2010, 8(6), 1597.
4. Jouy *et al.* Prévalence du portage de SARM par les porcs à l'abattoir. *Compte-Rendu Du Congrès RICAI 2008* (Paris).

Impact des transferts de patients sur la diffusion de bactéries résistantes et le risque infectieux

Laura TEMIME — Conservatoire national des Arts et Métiers — Paris

BIOGRAPHIE

Professeur des universités, Laura Temime fait partie du laboratoire « Modélisation, Epidémiologie et Surveillance des Risques Sanitaires » du Cnam. Elle est également co-responsable de l'unité Pasteur-Cnam sur les risques infectieux et émergents. Depuis plus de 10 ans, elle mène des recherches en modélisation dynamique des maladies infectieuses, s'intéressant plus particulièrement aux phénomènes d'antibiorésistance, ainsi qu'à la propagation des infections associées aux soins.

RÉSUMÉ

La propagation d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) est une menace majeure pour les systèmes de soins. Cette propagation dans les populations humaines a été associée aux transferts transfrontaliers et locaux de patients entre établissements de santé.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était, dans un premier temps, de décrire la structure du réseau français de transferts de patients, et ses vulnérabilités spécifiques, à partir de la base de données du PMSI incluant plus de 2 millions de patients chaque année. Dans un deuxième temps, il s'agissait d'évaluer la contribution de ce réseau de soins à la propagation des EPC à l'échelle nationale. Pour cela, nous avons étendu une méthode statistique proposée précédemment pour tester la capacité du réseau à expliquer les 1 251 épisodes incidents non importés d'EPC observés dans des établissements de soin en France sur la période 2012-2015.

Le réseau français de soins est de type « small world », c'est-à-dire que le nombre de transferts nécessaire pour relier deux établissements pris au hasard est toujours limité ; il est très centralisé autour de quelques grands « hubs » hospitaliers qui jouent un rôle dominant dans le flux de patients. Une analyse de clustering en communautés montre une structure en deux niveaux, le niveau départemental et le niveau régional. Ces caractéristiques rendent le réseau de soins français très vulnérable aux épidémies, qui sont susceptibles de s'y diffuser plus rapidement que dans un réseau purement aléatoire.

Pour chacun des épisodes d'EPC, nous avons identifié l'épisode source (infecteur) le plus probable et déterminé à quelle distance, pondérée par les transferts de patient, il se trouvait dans le réseau. Notre analyse a montré que les distances observées entre les épisodes incidents et leurs infecteurs potentiels étaient significativement plus courtes que celles auxquelles on aurait pu s'attendre par hasard, suggérant une association entre les transferts de patients et la diffusion des EPC. Dans une analyse stratifiée par année, cette association n'était pas significative pour 2012, et le devenait à partir de 2013. Une proximité géographique entre les épisodes incidents et leurs épisodes infecteurs potentiels a également été observée. Enfin, plusieurs événements de « super-propagation », au cours desquels un même épisode initial était lié à plusieurs épisodes incidents secondaires, ont été mis en évidence.

En conclusion, notre étude suggère que les transferts de patients sont susceptibles de jouer un rôle important dans la dynamique de propagation des pathogènes nosocomiaux en France. En ce qui concerne les EPC, une transition semble s'être opérée en 2013, d'une épidémie causée par des épisodes importés de l'international à une épidémie soutenue par une transmission locale *via* les transferts de patients. En conséquence, des stratégies coordonnées de prévention et de contrôle des infections axées sur les transferts de patients colonisés devraient être mises en place, afin de réduire la transmission régionale et interrégionale.

Modéliser l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries commensales

François Blanquart — Stochastic Models for the Inference of Life Evolution | CIRB | Collège de France — Paris ; Quantitative Evolutionary Microbiology | IAME | UFR de médecine Paris Diderot — Paris

BIOGRAPHIE

François Blanquart est chargé de recherche au CNRS. Il travaille sur l'évolution des maladies infectieuses, en particulier l'évolution des résistances aux antibiotiques chez *Streptococcus pneumoniae* et *Escherichia coli*, et l'évolution du VIH, en combinant l'analyse de données épidémiologiques et génomiques et la modélisation. François Blanquart travaille en collaboration avec des modélisateurs, des biologistes de l'évolution et des chercheurs en médecine et santé publique.

RÉSUMÉ

L'évolution des résistances aux antibiotiques chez les agents pathogènes opportunistes tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus* est un problème de santé publique majeur, car l'infection par des souches résistantes entraîne une hospitalisation prolongée et un risque accru de décès. La modélisation de l'évolution des résistances est un outil important pour expliquer ces dynamiques et éventuellement les prédire et concevoir de meilleurs politiques de santé publique.

Nous avons développé un nouveau modèle d'évolution de la résistance aux antibiotiques chez une bactérie commensale s'adaptant à une population d'hôtes hétérogène. La population est composée d'hôtes non traités et traités, et structurée en différentes classes d'hôtes utilisant un antibiotique à différents taux. Les classes peuvent représenter des classes d'âge ou bien différentes régions géographiques. La modélisation explicite de la dynamique du traitement antibiotique révèle que l'émergence d'une souche résistante est favorisée par des traitements antibiotiques plus fréquents mais plus courts et par des taux de transmission plus élevés. De plus, dans une population d'hôte structurée, le fait que la transmission soit plus intense intra-classe favorise à la fois l'adaptation locale de la population bactérienne et le maintien global de la coexistence entre les souches sensibles et résistantes, comme observé dans les données. Lorsque les taux de transmission sont hétérogènes entre les classes d'hôtes, les souches résistantes évoluent plus facilement dans les groupes à fort taux de transmission. Ces résultats ont des implications pour une meilleure gestion de la résistance aux antibiotiques : réduire le taux de traitement est plus efficace pour réduire la résistance que réduire la durée du traitement. Réduire le taux de traitement dans une classe ciblée de la population hôte permet une réduction plus importante de la résistance, mais il est difficile de déterminer quelle classe cibler.





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)