

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

Dossier du participant

16

novembre 2016

Organisation mondiale
de la santé animale (OIE)
Salle Vittoz – Paris

ÉDITORIAL

L'Anses est fortement mobilisée sur la lutte contre la résistance aux antibiotiques, que ce soit dans le cadre de la surveillance des niveaux de résistance des bactéries animales, par ses activités de recherche et de référence et le réseau national Résapath, dans le cadre de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des antibiotiques en santé animale ou encore de l'évaluation réglementaire avant autorisation de mise sur le marché des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Dans la continuité de cet engagement, l'Anses organise pour la 7^e année consécutive dans le cadre de ses rencontres scientifiques, cette journée consacrée à l'antibiorésistance dans les filières animales.

En 2016, cette journée s'inscrit pleinement dans la démarche interministérielle qui vise à renforcer et coordonner les efforts pour lutter plus efficacement contre l'antibiorésistance en médecine humaine et vétérinaire. Elle fournira des éclairages sur l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques (à la colistine, notamment) et sur les implications de l'Anses dans les actions stratégiques nationales et internationales, en matière de surveillance et de recherche, et de juste prescription des antibiotiques chez l'animal. Y seront notamment présentés les résultats annuels des dispositifs de surveillance des utilisations d'antibiotiques et de l'antibiorésistance. Scientifiques, professionnels et décideurs, tous les acteurs mobilisés sur cette problématique sont ainsi invités à explorer de nouvelles actions pour une meilleure utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Préserver l'efficacité des antibiotiques pour le traitement des maladies de l'Homme et de l'animal est un défi majeur pour les années à venir, tant les espoirs sont faibles de voir apparaître de nouvelles familles d'antibiotiques dans un futur proche. Les approches multifactorielles, y compris de nature zootechnique, constituent des voies prometteuses pour la maîtrise des maladies animales, tout en limitant le recours aux antibiotiques.

Gageons que cette 7^e journée de l'Anses consacrée à la lutte contre l'antibiorésistance sera l'occasion d'échanges fructueux entre les différents acteurs de ce domaine majeur pour 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

Monique ELOIT

Directrice générale de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE)

Docteur vétérinaire et inspectrice générale de la santé publique vétérinaire, Monique Eloit a été nommée Directrice à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en 1999, puis en 2005, Chef des services vétérinaires (CVO) français et Directrice générale adjointe de l'Alimentation au ministère de l'Agriculture, elle rejoint l'OIE, en 2009, où elle occupe le poste de Directrice générale adjointe. Elue Directrice générale de l'OIE en mai 2015 par l'Assemblée mondiale qui réunit les Délégués nationaux de tous les Pays Membres de l'Organisation, Monique Eloit a entamé son mandat de cinq ans, le 1er janvier 2016, en tant que 7e Directrice générale de l'OIE.

Roger GENET

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

Titulaire d'un doctorat en enzymologie et ingénierie des protéines, d'une habilitation à diriger les recherches en sciences et ingénieur du Cnam, Roger GENET a consacré une grande partie de sa carrière à la recherche scientifique. Il s'investit ensuite 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, en dirigeant notamment le Cemagref (devenu l'Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement) de 2009 à 2012. Il crée alors l'Alliance nationale de recherche pour l'environnement qu'il préside de 2010 à 2012. En mars 2012, il devient Directeur général de la recherche et de l'innovation au Ministère chargé de la recherche. Roger GENET dirige l'Anses depuis mai 2016.

Surveillance de la résistance animale par le réseau Résapath : faits marquants en 2015

Jean-Yves MADEC — Laboratoire de Lyon — Anses

BIOGRAPHIE

Jean-Yves MADEC est Directeur de recherches, Chef de l'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses - site de Lyon et Chef du pôle 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.

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. Son périmètre reste à la hausse en 2015 (progression ininterrompue depuis 2005), avec 74 laboratoires adhérents (69 en 2014) et la collecte de 41 298 antibiogrammes (36 989 en 2014). La répartition des antibiogrammes par espèce animale est la suivante : volailles (31,9 %), bovins (25,2 %), chiens (13,6 %). Les équidés restent en 4^{ème} position (8,4 %), suivis des porcs (7,9 %) et des chats (3,8 %).

Une attention particulière est portée sur la résistance aux antibiotiques critiques. Le taux le plus élevé de résistance aux céphalosporines à large spectre (*Escherichia coli*) se situe autour de 6 à 7 %, chez les veaux, le chien et le chat, et les équidés. Dans les autres espèces, il est égal ou inférieur à 3 %, notamment chez les porcs (2,6 %), les poules et poulets (2,5 %), les bovins adultes (2,4 %) et les dindes (1,2 %). A nouveau, une tendance à la baisse est observée chez les poules et poulets, chez les animaux de compagnie, et dans une moindre mesure chez les veaux. Pour les autres espèces, le taux reste faible et stable. Le taux le plus élevé de résistance aux fluoroquinolones (*Escherichia coli*) est retrouvé chez les bovins (22 %), avec une stabilisation. Les équidés, poules/poulets et dindes sont, de façon constante, les espèces animales chez lesquelles ce taux est le plus bas (5 à 7 %). Il convient de noter que les taux de résistances aux fluoroquinolones restent toujours globalement supérieurs à ceux aux céphalosporines à large spectre, quelles que soient les espèces animales.

S'agissant de la résistance à la colistine, et malgré les limites de la méthode (diffusion) pour son évaluation *in vitro*, l'exploitation des données montre une situation maîtrisée sur 10 ans, avec une augmentation significative de la proportion des souches sensibles. Des analyses comparatives sont en cours, pour mettre en regard ces résultats avec la distribution des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) et de présence du gène *mcr-1* récemment décrit.

L'année 2015 marque néanmoins le pas dans l'évolution des taux de résistances aux autres antibiotiques, jusqu'ici à la baisse. Cette tendance devra être confirmée l'année prochaine pour être qualifiée de significative et non de simple rebond. Elle concerne cependant presque tous les antibiotiques étudiés dans presque toutes les filières, c'est donc un point de vigilance.

La multi-résistance, définie comme la résistance à au moins trois antibiotiques parmi cinq testés issus de familles différentes, est nettement plus marquée en filières bovine et porcine qu'avicoles, ou que chez les chevaux ou les chiens. Ces dernières années, on observe une tendance à la baisse de la multi-résistance pour toutes les espèces sauf pour les bovins, pour lesquels celle-ci est stable sur la période 2011-2015, et en augmentation entre 2014 et 2015.

La problématique de transfert animal-Homme doit être analysée au cas par cas. Des clones humains *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont régulièrement retrouvés chez le chien et le chat tandis que des plasmides de résistance aux céphalosporines à large spectre sont souvent partagés entre entérobactéries animales et humaines. Des clones multirésistants de *Proteus mirabilis* ou d'*Enterobacter cloacae* producteurs de bêtalactamases à Spectre Etendu (BLSE) hautement similaires à ceux identifiés chez l'Homme, l'ont été chez l'animal malade. Des souches d'*Acinetobacter baumannii* productrices de carbapénémases ont également été identifiées chez des animaux de compagnie.

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est isolé de prélèvements infectieux animaux à des fréquences variables en France, mais globalement faibles. Son taux le plus élevé est de l'ordre de 5 %, chez les équidés, et représenté par le clone ST398. Au contraire, la principale problématique de la résistance clinique à la méticilline chez l'animal en France concerne la médecine canine, avec des taux de résistances d'environ 20% pour *Staphylococcus pseudintermedius*, pathogène majeur du chien.

Rapport 2015 des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire

Gérard MOULIN – Agence nationale du médicament vétérinaire (AMNV)– Anses

BIOGRAPHIE

Gérard MOULIN, Directeur de recherches, adjoint au directeur de l'Anses - Anmv en charge en particulier des questions relatives à l'antibiorésistance. Responsable du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Participation aux comités et groupes de travail nationaux, européens et internationaux traitant d'antibiorésistance. Président du Comité des médicaments vétérinaires de 2002 à 2010. Président de l'AMEG (*Antimicrobial Expert Group*) et du JIACRA (*Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group, first report*).

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 par espèces de destination.

Comment interpréter les résultats pour l'année 2015 ?

La loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF)¹, qui instaure plusieurs mesures telles que la fin des remises, rabais et ristournes à compter du 1^{er} janvier 2015

¹ http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=5691BBA0E2987B8FCBB6195E53853F64.tpdjo07v_2?type=general&idDocument=JORFDOLE000028196878

a induit un sur-stockage de médicaments contenant des antibiotiques par les acteurs de la distribution et/ou de la délivrance du médicament vétérinaire durant l'année 2014. En 2015, une diminution des ventes liées à ce stockage exceptionnel est observée.

L'interprétation des données de ventes des médicaments contenant des antibiotiques a été réalisée en prenant en compte la moyenne des indicateurs calculés pour les années 2014 et 2015 afin de lisser ce phénomène de stockage.

Volumes de ventes

En 2015, le volume total des ventes s'élève à 514,3 tonnes d'antibiotiques, il s'agit du tonnage le plus faible enregistré depuis le début du suivi. Il était de 1311 tonnes en 1999.

Sur les années 2014 et 2015, le volume total moyen des ventes est proche de 650 tonnes d'antibiotiques par an et en diminution de 28,4 % par rapport à 2011.

L'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques est calculé en tenant compte des différences d'activité et de posologie entre les antibiotiques et en prenant en compte l'évolution de la population animale.

Sur les 4 dernières années, l'exposition globale a diminué de 20,1 % (moyenne 2014-2015 par rapport à 2011).

Une baisse de l'exposition a été observée pour toutes les espèces par rapport à l'année 2011 (bovins - 9,5 %, porcs - 24,1 %, volailles - 22,1 %, lapins - 17,8 %, chats et chiens - 9,5 %).

Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations et les fluoroquinolones

Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations 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.

La LAAAF fixe un objectif de réduction de 25 % en 3 ans de l'utilisation des antibiotiques appartenant à chacune des familles des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^e et 4^e générations. L'année 2013 est prise comme référence pour cet objectif qui est à atteindre au plus tard fin décembre 2016.

L'exposition par voie parentérale aux céphalosporines de dernières générations a diminué de 21,3 % en moyenne sur les deux dernières années (moyenne 2014-2015) par rapport à 2013, toutes espèces confondues.

L'exposition estimée pour ces antibiotiques (ALEA) a diminué pour les bovins (-21,1 %) et les porcs (-46,5 %), mais a augmenté pour les carnivores domestiques (+4,8 %). L'augmentation observée chez les carnivores domestiques pourrait être due à un stockage des distributeurs fin 2015 sur certains médicaments pour éviter une rupture de stock en début d'année 2016.

Une diminution de l'exposition aux fluoroquinolones de 22,3 % a été observée en moyenne sur les deux dernières années (moyenne 2014-2015) par rapport à 2013, toutes espèces et voies d'administration confondues. L'ALEA pour ces antibiotiques a diminué pour chaque espèce : les bovins (-23,6 %), les porcs (-23,8 %), les volailles (-15,2 %) et les carnivores domestiques (-16,7 %).

La colistine

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

Après une augmentation jusqu'en 2007, l'exposition à la colistine a peu évolué entre 2008 et 2011, puis a diminué sur les quatre dernières années. Cette exposition a diminué de 25,3 % par rapport à l'année 2011 (toutes espèces et voies d'administration confondues).

Les résultats présentés dans ce rapport montrent que les objectifs fixés sont en passe d'être atteints. Toutes les parties prenantes doivent poursuivre leur mobilisation et les efforts entrepris pour l'utilisation prudente et rationnelle des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente : résultats 2015 en France

Agnès PERRIN-GUYOMARD – Laboratoire de Fougères – Anses

BIOGRAPHIE

Agnès PERRIN-GUYOMARD a intégré le laboratoire de Fougères (Anses) en 1998 pour étudier l'impact des antibiotiques sur la diversité et les fonctions du microbiote intestinal. Elle a, par ailleurs, pris en charge les activités de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries indicatrices *Escherichia coli* et *Enterococcus* isolées chez l'animal sain à l'abattoir ou dans les aliments. Depuis 2015, elle est responsable du laboratoire nationale de référence (LNR) sur la résistance antimicrobienne.

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 des *E. coli* résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), par production de BLSE, céphalosporinase ou carbapénèmase est rendue obligatoire dans les prélèvements de caeca à l'abattoir et dans les viandes à la distribution. Les résultats des Etats membres sont publiés par l'EFSA en janvier de l'année N+2.

Concernant la France, les faits marquants à retenir de cette campagne 2015 chez les animaux de boucherie sont : i) première année de surveillance réglementaire chez le veau à l'abattoir et dans la viande bovine à la distribution ; ii) comparativement à l'année 2007, augmentation du nombre de *E. coli* indicatrices sensibles à tous les antibiotiques testés chez le veau à l'abattoir (8,5% à 24,3%) avec parallèlement une augmentation des pourcentages de résistance aux céphalosporines et au triméthoprimé ; iii) augmentation du nombre de prélèvements à l'abattoir contenant des *E. coli* résistantes aux C3G chez le veau entre 2012 (29,4%) et 2015 (50,7%) ; iv) diminution significative entre 2009 et 2015 du pourcentage de résistance à la tétracycline chez les *E. coli* isolées du porc à l'abattoir et augmentation significative en revanche de la résistance aux quinolones ; v) prévalence très faible du nombre de *E. coli* résistantes aux C3G dans les prélèvements de viandes de porc (1.4%) ou de bœuf (0.3%) ; vi) aucune résistance acquise chez la majorité des salmonelles isolées à l'abattoir.

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

Résistance à la colistine dans les filières d'élevage

Jean-Yves MADEC — Laboratoire de Lyon — Anses

BIOGRAPHIE

Jean-Yves MADEC est Directeur de recherches, Chef de l'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses - site de Lyon et Chef du pôle 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.

RÉSUMÉ

La place de la colistine dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire a été bousculée par la description, fin 2015 en Chine, d'un gène de résistance plasmidique transférable, *mcr-1*, à des taux élevés dans certaines filières animales. Six mois plus tard, plus d'une centaine de publications rapportaient ce gène dans le monde entier, illustrant à la fois sa large distribution géographique, sa présence chez l'Homme et l'animal, et l'ancienneté de sa diffusion au sein des entérobactéries telles qu'*Escherichia coli* (*E. coli*). Il est à noter que d'autres mécanismes que celui-ci concourent à la résistance à la colistine, mais sans être nécessairement transférables entre bactéries. A titre d'exemple, la première souche de *Klebsiella pneumoniae* d'origine animale résistante à la colistine a été décrite à partir d'une mammite bovine en France, avec un mécanisme de résistance non plasmidique identique à celui décrit dans les souches humaines.

En France, le gène *mcr-1* a également été rapporté dans les filières animales, à des taux parfois élevés au sein de certains sous-groupes de souches d'*E. coli* (taux de 21 % au sein des *E. coli* de veaux malades producteurs bêta-lactamases à Spectre Étendu (BLSE)). Il a été décrit à des taux plus faibles (2 à 6 %) au sein d'*E. coli* issus de la flore saine d'autres espèces animales, ainsi que dans des isolats de salmonelles. Par ailleurs, des analyses de tendances confirment un usage décroissant de la colistine en élevage, alors que les proportions de souches d'*E. coli*, BLSE et *mcr-1* positives, suivent l'évolution inverse (chez les veaux). Ces résultats suggèrent une complexité des facteurs de sélection du gène *mcr-1* dans les populations bactériennes, ne relevant donc pas nécessairement du seul usage de la colistine.

L'usage de la colistine en médecine vétérinaire avait fait l'objet de nombreuses réflexions récentes, eu égard à l'intérêt renouvelé pour cette molécule en médecine humaine. A ce titre, de nombreux avis ont été émis par les agences et organisations nationales et internationales. En 2016, l'Agence européenne du médicament (EMA) a réuni le groupe AMEG afin de réviser l'avis publié en 2013. Le 24 octobre 2016, l'Anses a également publié un rapport actualisé sur ce sujet.

En médecine vétérinaire, la colistine est un antibiotique de première intention, notamment pour le traitement des infections digestives en filières de production. Le réseau Résapath fournit depuis plusieurs années l'état des lieux dans ces différents secteurs, montrant un taux de résistance faible (<2 %), tout en identifiant un épisode plus marqué (autour de 10 %) entre 2009 et 2011. Toutefois, en raison du manque de fiabilité de la méthode de diffusion pour la colistine, le réseau Résapath a toujours considéré que ces proportions n'étaient probablement qu'une sous-estimation des taux réels, et n'avaient de sens que comparées entre elles et au cours du temps. La multiplication des études sur la résistance à la colistine, particulièrement depuis la mise en évidence du gène *mcr-1*, a également confirmé ce manque de fiabilité plus ou moins marqué des méthodes *in vitro*. A l'heure actuelle, seule la détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) par la méthode de dilution en microplaques est préconisée par le groupe de travail commun CLSI/EUCAST. Cette méthode reste

cependant mal adaptée aux laboratoires d'analyses vétérinaires pour plusieurs raisons. L'expérience acquise par le réseau Résapath a permis de définir des règles d'interprétation pour cette méthode, dont la corrélation avec les autres (y compris la présence ou non du gène *mcr-1*), qui permettent d'établir des tendances d'évolution significatives montrant l'augmentation de la proportion des souches sensibles à la colistine. Même si des études restent en cours, qui affineront ces données, les tendances d'évolution pour la résistance à la colistine illustrent une situation plutôt maîtrisée en élevage, dans laquelle la place de l'épidémiologie du gène *mcr-1* restera à préciser.

Résistance à la colistine chez l'Homme : état des lieux et actualité récente

Richard BONNET – Centre national de référence résistance aux antibiotiques

BIOGRAPHIE

Richard BONNET est professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH). En 2005, Richard BONNET devient le directeur du laboratoire de bactériologie du centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand. Richard BONNET est également responsable scientifique et directeur du Laboratoire associé "Entérobactéries : résistance aux céphalosporines de 3-4^e génération/BLSE et céphalosporinases" du centre nationale de référence (CNR) aux antibiotiques créée en 2012.

RÉSUMÉ

En médecine humaine, la colistine a longtemps été écartée des protocoles de soins en raison de sa toxicité, en particulier rénale. Depuis la dissémination mondiale des résistances aux céphalosporines de dernière génération et aux carbapénèmes, la colistine est redevenue un antibiotique prescrit pour le traitement d'infections humaines sévères liées à des bacilles Gram négatif résistantes à toutes les autres options thérapeutiques. Du fait de l'absence de mécanisme de résistance à la colistine transférable entre bactéries, la résistance à la colistine n'était pas considérée comme une problématique de premier plan. Le 18 novembre dernier, le premier mécanisme de résistance à la colistine transférable (gène *mcr-1*) a été décrit en Chine chez des entérobactéries isolées chez l'animal et l'Homme. L'objectif de cette intervention est de faire le point sur les connaissances épidémiologiques et moléculaires acquises lors de ces derniers mois sur les bactéries *mcr-1* isolées chez l'Homme notamment en France.

Résistance plasmidique à la colistine : analyse du risque en santé publique

Dominique MONNET – Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC)

BIOGRAPHIE

Dominique L. MONNET dirige le programme sur la résistance aux antimicrobiens et les infections liées aux soins de santé au Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC) à Stockholm. Il représente l'ECDC au sein de la *Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance* (TATFAR).

Avant de rejoindre l'ECDC, il a travaillé aux Hospices civils de Lyon, au CCLIN Sud-Est, aux *US Centers for Disease Control and Prevention* (1993-1995) et au *Statens Serum Institut* à Copenhague (1997-2007).

RÉSUMÉ

Le 18 novembre 2015, Liu *et al.* décrivaient la première description de résistance plasmidique à la colistine (gène *mcr-1*) dans des bactéries isolées d'animaux d'élevage, d'aliments et de patients hospitalisés en Chine. Trois mois plus tard, le gène avait été retrouvé, de manière rétrospective grâce au séquençage complet de génome, sur la plupart des continents et chez des bactéries isolées de divers animaux d'élevage, de l'environnement, y compris d'un cours d'eau, de divers types de viandes et de légumes, et de patients infectés ou seulement porteurs, y compris de voyageurs internationaux [1].

Ces nouvelles observations ont conduit à la révision de l'avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant l'utilisation de la colistine chez les animaux dans l'Union européenne [2]. Prenant en considération les larges variations de l'usage de colistine parmi les états membres de l'Union européenne, l'EMA propose que la colistine soit placée dans la catégorie 2 de son «*Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group*» (AMEG), c'est-à-dire une catégorie d'antimicrobiens pour lesquels les risques pour la santé humaine sont considérés comme acceptable seulement si des restrictions sont mises en place en médecine vétérinaire. Par ailleurs, l'EMA recommande que l'usage de la colistine chez les animaux soit réduit au minimum possible et propose des valeurs cibles pour cet usage. Il est précisé que les réductions d'usage de la colistine devraient s'effectuer en 3 à 4 ans et sans une augmentation de l'usage des fluoroquinolones, des céphalosporines de 3^e et 4^e génération, et des antimicrobiens en général.

Par ailleurs, le Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC) a publié une évaluation des risques liés à la résistance plasmidique à la colistine en médecine humaine [3]. Il propose des options pour réduire les risques (amélioration de la détection au laboratoire, surveillance, traitement des patients), pour prévenir la transmission dans les hôpitaux et autres établissements de soins (précautions d'hygiène et usage approprié des antimicrobiens) et pour prévenir la diffusion de ce type de résistance dans la communauté (coopération avec la médecine vétérinaire et diminution de l'usage de la colistine chez les animaux).

Pour la France, des recommandations préliminaires, mais précises, destinées aux établissements de santé ont été publiées par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) le 19 Octobre 2016 [4]. Ces recommandations devraient être rapidement complétées par une description des modalités de détection de la résistance à la colistine et de la présence du gène *mcr-1*. La Direction générale de la santé a aussi demandé au HCSP de d'actualiser la définition des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) prenant en compte l'évolution de l'épidémiologie de ces bactéries.

En médecine humaine, la préoccupation principale reste l'association de résistances plasmidiques aux carbapénèmes (gène codant pour la production d'une carbapénémase) et à la colistine (gène *mcr-1*) chez une même souche bactérienne. Ce phénomène a déjà été décrit de nombreuses fois chez *Escherichia coli*,

ainsi que trois fois chez *Klebsiella pneumoniae* en Chine et en Italie [5,6]. Par contre, aucune épidémie d'infections liées aux soins due à une telle souche n'a pour l'instant été décrite dans un hôpital en Europe.

Références

1. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill* 2016;21(9). pii=30155. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N09/art21403.pdf>
2. European Medicines Agency (EMA). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211080.pdf
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC, 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/enterobacteriaceae-risk-assessment-diseases-caused-by-antimicrobial-resistant-microorganisms-europe-june-2016.pdf>
4. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Entérobactéries résistantes à la colistine : mesures pour les établissements de santé. Paris: HCSP, 2016. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=576>
5. Du H, Chen L, Tang YW, Kreiswirth BN. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):287-8.
6. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, et al. mcr-1.2, a new mcr variant carried on a transferable plasmid from a colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain of sequence type 512. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(9):5612-5.

Activité de l'OIE en matière d'antibiorésistance et collecte des données sur l'usage des antibiotiques chez les animaux

Gérard MOULIN - Centre collaborateur pour les médicaments vétérinaires de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE)

BIOGRAPHIE

Gérard MOULIN, Directeur de recherches, adjoint au directeur de l'Anses - Anmv en charge en particulier des questions relatives à l'antibiorésistance. Responsable du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Participation aux comités et groupes de travail nationaux, européens et internationaux traitant d'antibiorésistance. Président du Comité des médicaments vétérinaires de 2002 à 2010. Président de l'AMEG (Antimicrobial Expert Group) et du JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group, first report).

RÉSUMÉ

Depuis presque vingt ans, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) s'est engagée dans la lutte contre l'antibiorésistance. Cet engagement s'est traduit par de nombreuses actions visant à promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques.

Les normes internationales de l'OIE relatives à l'antibiorésistance ont été publiées au début des années 90 et sont régulièrement actualisées. Elles couvrent l'utilisation prudente des antibiotiques, la mise en place de systèmes de surveillance de l'antibiorésistance et de l'usage des antibiotiques ainsi que l'analyse de risque en matière d'antibiorésistance. Ces normes internationales sont disponibles pour les animaux terrestres et aquatiques.

En 2008, lors de la 76^e session générale, un réseau de points focaux nationaux pour le médicament vétérinaire a été mis en place. Ces points focaux sont nommés par le délégué de l'OIE pour chaque Etat Membre. L'OIE a ainsi conduit plusieurs cycles de formation dans l'objectif de faciliter l'application des normes internationales de l'OIE et d'améliorer la qualité et l'utilisation des médicaments vétérinaires incluant les médicaments antibiotiques.

Dans de nombreux pays, les antibiotiques sont largement disponibles sans contrôle ni restriction, ainsi le processus visant à évaluer et améliorer la Performance des Services Vétérinaires (processus PVS) a mis en évidence que plus de 110 pays sur 130 ne disposaient pas d'une législation complète pour le médicament vétérinaire.

La surveillance de la résistance (bactéries zoonotiques commensales et pathogènes vétérinaires) et de l'utilisation des antibiotiques sont des éléments importants pour évaluer la situation en matière d'antibiorésistance et son évolution.

En 2012, l'OIE a développé un questionnaire visant à évaluer la mise en application du chapitre 6.8 du code des animaux terrestres de l'OIE relatif au «suivi des quantités d'agents antimicrobiens utilisés chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires et détermination des profils d'utilisation».

Parmi les 152 pays sur 178 ayant répondu à ce questionnaire, seul 27 % d'entre eux avaient un système officiel de collecte de données pour les antibiotiques utilisés chez l'animal. Les résultats de ce questionnaire ont été présentés en mars 2013 à la conférence mondiale de l'OIE sur l'utilisation prudente et responsable des agents antimicrobiens chez les animaux. Cette conférence a ainsi recommandé aux Etats Membres de collecter des informations sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux et de les transmettre à l'OIE dans le but de mettre en place une base de données mondiale. En 2014, le groupe *ad'hoc* de l'OIE sur l'antibiorésistance a développé un formulaire et des instructions pour réaliser cette collecte de données. En mai 2015, la résolution N°26 adoptée à la session générale de l'OIE a donné officiellement le mandat à l'OIE de réaliser cette collecte de données et de créer une base de données mondiale sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux.

Dans le cadre du plan d'action global de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) développé en coopération avec l'OIE et la FAO, l'OIE a été chargée de créer et de maintenir une base de données mondiale sur l'usage des agents antimicrobiens chez l'animal avec l'appui de la FAO et l'OMS dans le contexte de la collaboration tripartite entre ces trois organisations. La première collecte de données concernant l'utilisation des agents antimicrobiens a été lancée en octobre 2015. 130 (72%) des 180 Pays Membres de l'OIE ont répondu au questionnaire. Parmi les 130 pays ayant répondu, 89 (68 %) ont fourni des données quantitatives sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez l'animal.

Cette première collecte de données a permis de disposer d'une première image de l'utilisation des agents antimicrobiens au niveau mondial et a montré la nécessité pour l'OIE de continuer à apporter un soutien dans l'établissement des systèmes nationaux de surveillance de l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux. L'OIE collectera annuellement ces données ; ainsi une deuxième collecte de données a été lancée en octobre 2016. Les objectifs poursuivis pour les prochaines années sont d'obtenir des données de davantage de pays, de meilleure qualité et d'affiner les indicateurs en prenant en compte la biomasse animale annuelle de chaque pays.

Dans le cadre du concept « une seule santé » et en conformité avec la résolution N° 36 adoptée lors de la 84^e session de l'OIE, une stratégie consolidée des actions de l'OIE en matière d'antibiorésistance est en cours d'élaboration incluant le développement et la maintenance d'une base de données mondiale sur les agents antimicrobiens utilisés chez l'animal.

Les enjeux de la recherche sur les résistances aux antibiotiques au Sud et positionnement du Cirad et de ses partenaires

Marisa PEYRE – Centre de coopération international en recherche agronomique pour le développement (Cirad)

BIOGRAPHIE

Marisa PEYRE est épidémiologiste spécialisée en évaluation des programmes de surveillance et de contrôle en santé animale, avec une formation initiale (PhD) en immunologie (santé humaine). Elle travaille pour le Cirad dans l'unité de recherche AGIRs depuis 2006 avec une fonction récente d'adjointe au directeur de l'unité. Elle mène des recherches en épidémiologie évaluative au niveau local et régional en Europe et en Asie du Sud-Est où elle était basée pendant 6 ans (Vietnam). Ses travaux sont essentiellement centrés sur les *influenza*, les maladies porcines et aviaires et plus récemment sur les systèmes de surveillance des résistances aux antibiotiques.

RÉSUMÉ

L'usage des antibiotiques en élevage augmente considérablement dans le monde, provoquant des résistances transmissibles à des bactéries affectant l'Homme. Van Boeckel *et al.* (2015) estiment que leur consommation va augmenter de 67% d'ici 2030, en particulier avec la demande croissante dans les pays à revenu intermédiaire pour les produits carnés. Cette utilisation toujours plus massive et anarchique d'antibiotiques en production et santé animale, mais également en médecine individuelle, en automédication et en santé publique, couplée au faible taux de développement de produits nouveaux, représente un risque majeur pour la santé publique mondiale (F. Roger In: Emergences de maladies infectieuses, risques et enjeux de sociétés, QUAE 2016).

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques (AMR) sont complexes et s'intègrent également dans un système complexe qui implique une multiplicité d'acteurs et de déterminants épidémiologiques mais également socio-économiques et culturels liés aux pratiques d'élevage, de soins et de gestion environnementales des déchets biologiques. L'AMR de par son ancrage intersectoriel demande une surveillance et une réponse adaptée et s'intègre parfaitement dans le concept « Une santé unique » (*One Health – OH*) pour lequel les enjeux d'innovation méthodologique en termes de mise en œuvre de programmes de surveillance et de contrôle intégrés restent majeurs. Le Cirad, par la mise en œuvre de recherche multi, inter voir transdisciplinaires développe des approches intégrées pour mieux comprendre les risques et les enjeux sanitaires et socio-économique liés aux problématiques OH de manière globale et à l'AMR de manière plus spécifique (implications d'unités santé animale AGIRs et CMAEE ; production animale SELMET ; sociologie et économie des filières MOISA, QUALISUD ; aquaculture ISEM ; impact, évaluation INNOVATION ; nombreuses collaborations nationales : Anses, Cnrs, Envt, Inra, Santé publique France, Ird) . Cela passe par le développement de méta modèles de population couplant modèles de transmission et analyse de risque, modèles socio-économiques y compris l'analyse des pratiques d'utilisation des antibiotiques en production animale notamment et ce à l'interface entre les animaux d'élevages, l'environnement et l'homme. Le Cirad de par son positionnement au Sud appréhende cette problématique de l'AMR dans le cadre de contextes socio-économiques et culturels diversifiés tant sur le plan de l'étude des résistances en place, des pratiques et usages des antibiotiques que sur celui des législations en vigueur et des pratiques de laboratoires (travaux en Asie du Sud-Est, Océan indien). Par le biais de collaborations solides avec les acteurs de la santé publique au niveau local mais également international (par exemple les instituts du réseau Pasteur ; Oxford University), le Cirad et ses partenaires développent des approches intégrées d'optimisation de surveillance et de gestion des AMR avec le développement d'outils d'évaluation économique

et d'aide à la décision innovants pour comprendre les enjeux et les impacts des AMR sur la santé animale, humaine mais également environnementale (travaux en Asie du Sud Est et en Chine sur l'évaluation et l'optimisation des systèmes de surveillance OH de l'AMR). Le Cirad s'intéresse également à la compréhension du rôle de la faune sauvage dans les mécanismes de résistance et de transmission des résistances mais cible également ces résistances comme marqueurs de transmissions pour étudier les contacts faune sauvage/domestiques et ainsi mieux appréhender les risques de transmission des maladies à cette interface (travaux en Afrique Sub-saharienne et australe). De par sa double valence production animale et végétale, le Cirad vise également à développer des recherches sur l'utilisation des antibiotiques chez les plantes et à intégrer ces aspects dans l'évaluation de l'impact de l'AMR sur la santé des écosystèmes au sens large, limiter les risques de transmission des résistances entre les espèces et proposer des approches alternatives (travaux sur le développement d'alternatives aux antibiotiques basées sur les plantes dans les élevages de poissons, en Asie, Madagascar et à la Réunion). Un projet grande échelle sur les zones Afrique et Asie est en cours de réflexion au sein du Cirad sur l'étude des risques AMR et l'identification des interventions à l'interface animal/végétal/homme.



Plan global d'action 2016 contre la résistance antimicrobienne

Gwenaëlle DAUPHIN – Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO)

BIOGRAPHIE

Gwenaëlle DAUPHIN est vétérinaire, française et inspecteur de santé publique vétérinaire. Elle a un master de microbiologie/écologie et une thèse d'université en virologie animale. Elle a suivi les cours de l'Institut Pasteur de bactériologie médicale et virologie générale. Elle a travaillé au laboratoire d'étude des produits de la pêche, puis au laboratoire de virologie de Maisons-Alfort de l'Anses avant de rejoindre la FAO en 2006. Elle est coordinatrice de l'unité de laboratoires au sein du service de la santé animale de la FAO.

RÉSUMÉ

Il y a aujourd'hui une prise de conscience aiguë du besoin d'un soutien politique fort pour combattre la résistance aux antimicrobiens (RAM). Le support doit être multisectoriel, national et international et le besoin d'action est urgent. Même si la conscience du problème est présente depuis plusieurs années, les progrès ont été lents et la surveillance et le rapportage inadéquats au niveau national, régional et mondial et la reconnaissance du besoin d'action par tous les acteurs à tous les niveaux d'action a été insuffisante.

En mai 2015, l'assemblée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté un plan d'action mondial contre la résistance aux antimicrobiens. L'objectif général de ce plan d'action est d'assurer, pour le plus longtemps possible, une continuité dans la capacité à traiter et prévenir des maladies infectieuses avec des médicaments efficaces, sûrs et de bonne qualité. Ce plan est décliné en 5 objectifs : 1) augmenter la conscience

et la compréhension de la résistance aux antimicrobiens au travers d'une communication efficace, d'éducation et de formation ; 2) renforcer les connaissances sur les RAM par le biais de la surveillance et de la recherche ; 3) réduire l'incidence des infections par des moyens sanitaires efficaces, une hygiène et des mesures de prévention des infections ; 4) optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale ; 5) assurer des investissements durables prenant en compte les besoins de tous les pays et permettant le développement de nouveaux médicaments, tests diagnostiques, vaccins et autres interventions. Ces cinq objectifs pourront être atteints grâce à la mise en œuvre d'actions clairement identifiées par les Pays membres, le secrétariat de l'OMS, et les partenaires internationaux et nationaux multisectoriels.

Ce plan d'action intègre les aspects liés à l'usage des antibiotiques par l'agriculture, en particulier l'usage vétérinaire et souligne le besoin d'une approche «Une santé» impliquant une coordination entre différents secteurs et acteurs, de la santé humaine et animale, de l'agriculture, des finances, de l'environnement et des consommateurs ainsi qu'une dimension politique. La collaboration rapprochée avec l'OIE et la FAO est soulignée. Il prend également en compte les réalités économiques variables des pays ainsi que les facteurs économiques qui découragent le développement de produits de remplacement par l'industrie pharmaceutique. Le partenariat avec le secteur privé sera important pour assurer un accès équitable à des médicaments de qualité et à d'autres technologies de santé.

Ce plan d'action mondial constitue un cadre pour le développement de plans d'action nationaux en décrivant une approche incrémentale pour les prochains 5 à 10 ans pour combattre la résistance aux antimicrobiens, y compris un cadre de monitoring et d'évaluation des activités nationales. La mise en place de plans nationaux multisectoriels, alignés avec ce plan d'action mondial, est demandée par l'Assemblée mondiale de la santé aux pays membres pour 2017. Le secrétariat de l'OMS pour la résistance aux antimicrobiens assistera les pays à développer et mettre en œuvre leurs plans d'action nationaux.

La 39^e conférence de la FAO a adopté en juin 2015 la résolution 4/2015 sur la RAM, reconnaissant la menace croissante qu'elle représente pour la santé publique et qu'une réponse effective devrait inclure tous les secteurs du gouvernement et de la société. Le Plan d'action FAO sur la résistance aux antimicrobiens (2016-2020) encadre la mise en œuvre de la résolution 4/2015 et soutient le plan d'action mondial de l'OMS. Il prend en compte quatre axes majeurs : 1) améliorer la prise de conscience sur la RAM et les risques corrélés ; 2) développer les capacités de surveillance et de suivi de la RAM et de l'utilisation des antimicrobiens dans le secteur de l'alimentation et de l'agriculture ; 3) renforcer les politiques relatives à l'utilisation des antimicrobiens dans le secteur de l'alimentation et de l'agriculture ; 4) promouvoir de bonnes pratiques au sein des systèmes alimentaires et agricoles ainsi qu'une utilisation prudente des agents antimicrobiens.

La FAO a pour objectif d'aider les pays membres à élaborer (d'ici mai 2017) et mettre en œuvre une stratégie nationale trans-sectorielle contre la RAM : le Plan d'action national contre la résistance aux antimicrobiens. C'est dans ce cadre que la FAO a développé un outil permettant d'évaluer la capacité nationale de surveillance des AMR. Cet outil permet en particulier d'évaluer les activités et capacités techniques des laboratoires effectuant des analyses de résistance aux antimicrobiens dans différents secteurs, tels que la santé animale ou la sécurité sanitaires des aliments

Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens

Amina BENYAHIA CHAIEB—Délégué ministériel auprès du Ministère des affaires sociales et de la santé

BIOGRAPHIE

Après l'obtention de son doctorat en médecine vétérinaire à l'École Vétérinaire d'Alger avec post-graduation en santé publique de l'Institut de Santé publique de Genève, Amina BENYAHIA CHAIEB a travaillé dans la pratique clinique pendant plusieurs années dans différents pays.

Depuis 2002, Amina BENYAHIA CHAIEB travaille à l'Organisation mondiale de la santé à Genève, initialement au sein de la Division des Maladies Transmissibles dans l'alerte et la Réponse aux épidémies d'origine zoonotiques dans le cadre du Règlement Sanitaire International. Actuellement au sein du département de la sécurité Alimentaire et des zoonoses ses activités incluent la résistance aux antimicrobiens à l'interface homme-animal appuyant la mise en œuvre du Plan d'Action Global (GAP) ainsi que le plan stratégique AGISAR.

Elle est le point focal de l'OMS pour les activités tripartites (FAO / OIE / OMS) facilitant la coordination interne et externe des activités liées aux zoonoses, ainsi que les aspects de sécurité alimentaire de la résistance antimicrobienne.

RÉSUMÉ

La résistance aux antimicrobiens menace le cœur même de la médecine moderne et la viabilité, à long terme, d'une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Des médicaments antimicrobiens efficaces sont des conditions indispensables pour les mesures préventives comme pour les mesures curatives, puisqu'ils protègent les patients de maladies potentiellement mortelles et garantissent que, des procédures complexes, telles que la chirurgie et la chimiothérapie, peuvent être menées à moindre risque.

Pourtant, la consommation abusive et excessive de ces médicaments qui est systématiquement faite dans la médecine humaine et la production alimentaire a mis chaque nation en danger. Rares sont les produits de remplacement actuellement en cours de mise au point. Si nous n'agissons pas immédiatement et de manière coordonnée à l'échelle mondiale, nous nous dirigerons vers une ère postantibiotiques où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières.

Alarmée par cette crise, l'assemblée mondiale de la santé, tenue en mai 2015, a adopté un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui définit 5 objectifs:

1. mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces;
2. renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche;
3. réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections;
4. optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale;
5. dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

En procédant ainsi, on pourra atteindre le but principal qui est d'assurer le traitement et la prévention des maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs et efficaces, dont la qualité est garantie.

Ce plan d'action souligne la nécessité d'une approche efficace selon le principe «un monde, une santé», impliquant une coordination de nombreux secteurs et acteurs internationaux, parmi lesquels la médecine humaine et vétérinaire, l'agriculture, les finances, l'environnement et des consommateurs bien informés. Le plan d'action convient et tient compte à la fois de la variabilité des ressources dont disposent les nations pour combattre la résistance aux antimicrobiens et des facteurs économiques qui dissuadent l'industrie pharmaceutique de mettre au point des produits de remplacement.

Des efforts tous azimuts sont nécessaires. L'OMS travaille avec les Nations Unies pour combattre la résistance aux antimicrobiens au niveau politique. La solide collaboration avec la FAO et l'OIE est continue. Un cadre de suivi et d'évaluation des activités nationales est en cours d'élaboration. L'objectif est d'avoir mis en place, d'ici à l'Assemblée mondiale de la Santé de 2017, des plans d'action nationaux multisectoriels.

