

***Usage des antibiotiques et résistance bactérienne :
tendances observées en médecine vétérinaire et focus sur les
antibiotiques d'importance critique***

Guillaume Lequeux

Service Bactériologie Vétérinaire – LABOCEA Fougères (35)

8eme journée nationale Antibiotiques en danger – 16/11/2021



Déclaration d'intérêts

Aucun lien d'intérêt à déclarer avec le sujet traité

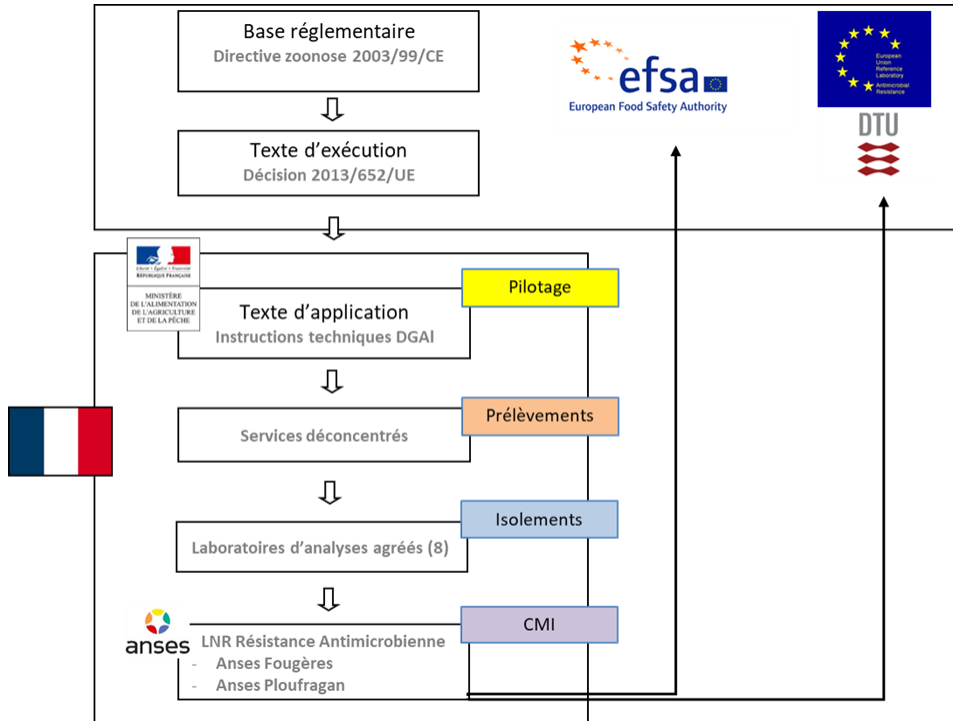
- **Membre CA-SFM vétérinaire**
- **Membre Comité de Pilotage RESAPATH**

Plan

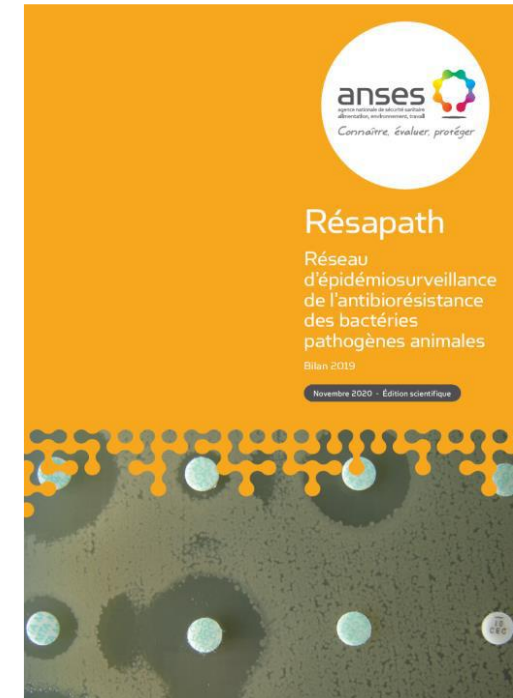
- Contexte en médecine vétérinaire
- Usages des antibiotiques / résistance bactérienne : des liens avérés...mais des phénomènes complexes et multifactoriels
- Quelles tendances en médecine vétérinaire entre usages et résistance ?
- Quelques pistes à envisager sur le lien usage / résistance en médecine vétérinaire

Contexte en médecine vétérinaire : quels dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance ?

- Dispositif obligatoire : flore zoonotique et commensale



- Dispositif volontaire : flore pathogène



→ 2 dispositifs complémentaires, structurés et “matures”, auquel s’ajoute suivi annuel ventes (ANMV)

Contexte en médecine vétérinaire : quel contexte à l'usage des antibiotiques ?

- Décret et Arrêté des 16 et 18/03/2016 (antibiotiques importance critique – AIC)
- AIC = C3/C4G et fluoroquinolones
- Liste des antibiotiques critiques non autorisés pour un usage vétérinaire
- Interdiction prescription AIC à titre préventif
- AIC peuvent être utilisés qu'en absence autre médicament suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie.
- Obligation examen clinique (ou autopsie), identification bactérie responsable et antibiogramme selon méthode normée avant prescription AIC à fins curatives ou métaphylactiques
- + démarches volontaires (“moratoire céphalosporines” + observatoire en filière porcine (*Hémonic et al., 2013*))

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique

Contexte en médecine vétérinaire : quel contexte à l'usage des antibiotiques ?

Ecoantibio I (2012 – 2016) :

- visait réduction de 25 % usage antibiotiques en 5 ans, attention particulière sur AIC
- objectif global atteint : diminution de l'exposition animale aux antibiotiques de 36,5 % en 5 ans

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014) :

- ajoute objectifs particuliers pour AIC : objectif de réduction de 25 % en 3 ans de l'utilisation, 2013 = année référence
- objectif atteint et largement dépassé en 2016

Ecoantibio II (2017-2021) :

- objectif spécifique pour colistine : réduction de 50 % de l'exposition à cet antibiotique en 5 ans en filière bovine, porcine et avicole

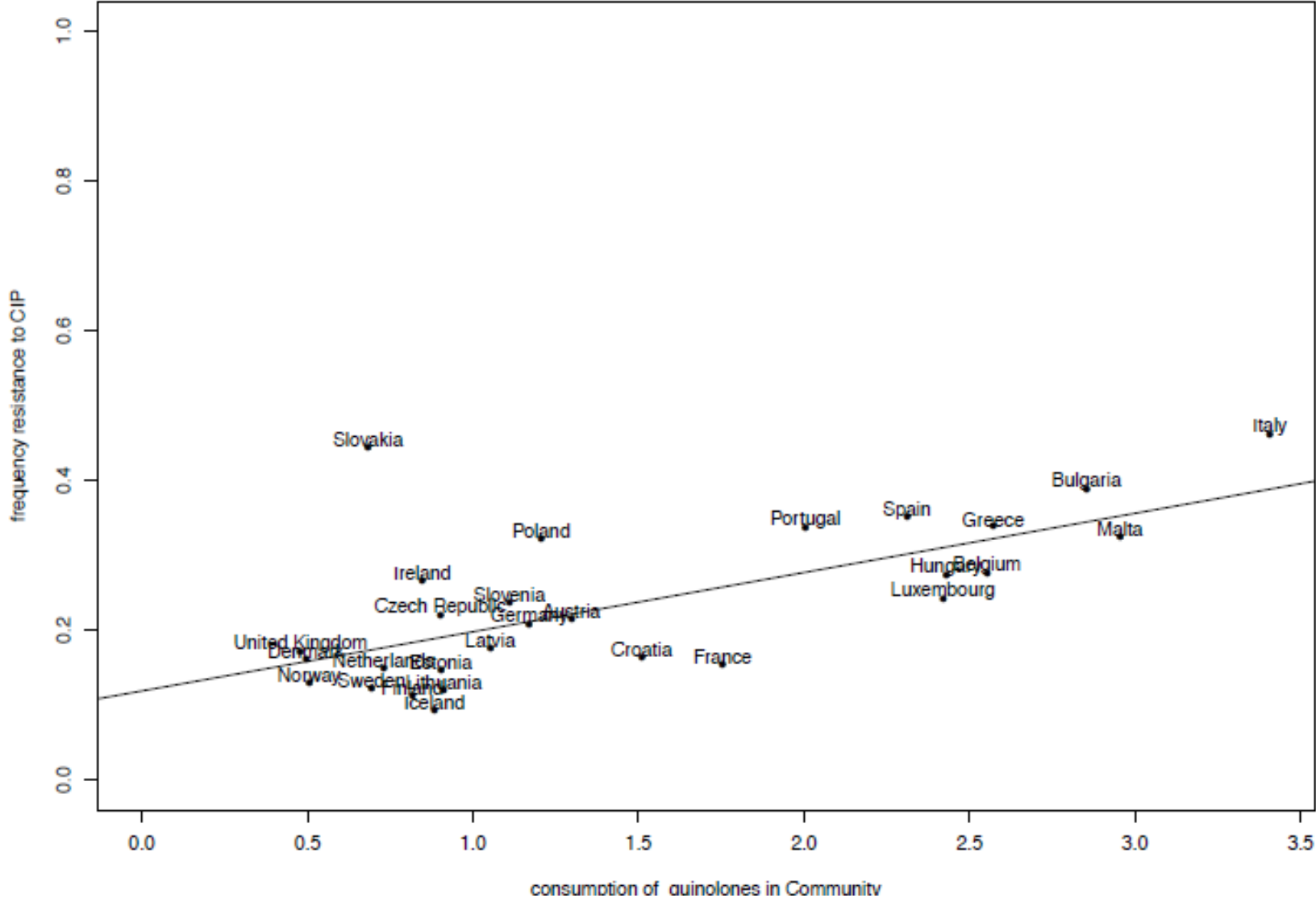
écoantibio2017

Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires :
diminuer, c'est possible

Source : ANMV, 2020

Usages antibiotiques / antibiorésistance : des liens avérés...

Escherichia coli 2014



Blanquart, 2018

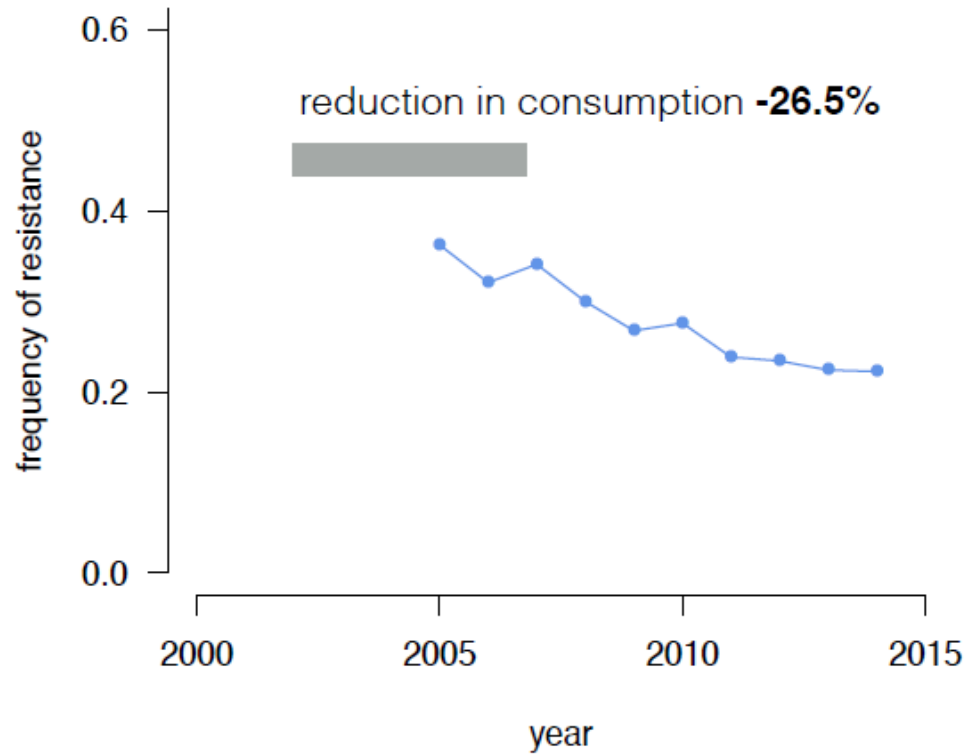
Usages antibiotiques / antibiorésistance : des liens avérés... : exemple en médecine vétérinaire

Table 3. Estimated adjusted odds ratios, with CIs, of variables included as risk factors in the final logistic regression model for the occurrence of FQr *E. coli* on poultry farms.

Risk factor	Co-efficient	P-value*	Lower limit CIs		Odds ratio point estimate	Upper limit CIs	
			95%	90%		90%	95%
Constant	-0.204	0.6294					
Use of FQ in the past	2.049	0.0016	1.85	2.31	7.76	26.04	32.48
Site operated single-handedly	0.948	0.073	0.89	1.06	2.58	6.30	7.46
Site enclosed by a perimeter fence	-1.302	0.014	0.09	0.11	0.27	0.67	0.79
Site has public footpath on the perimeter	1.407	0.019	1.17	1.43	4.09	11.67	14.20

Usages antibiotiques / antibiorésistance : des liens avérés...

Frequency of penicillin resistance in France following nationwide prevention campaign in 2002-2007

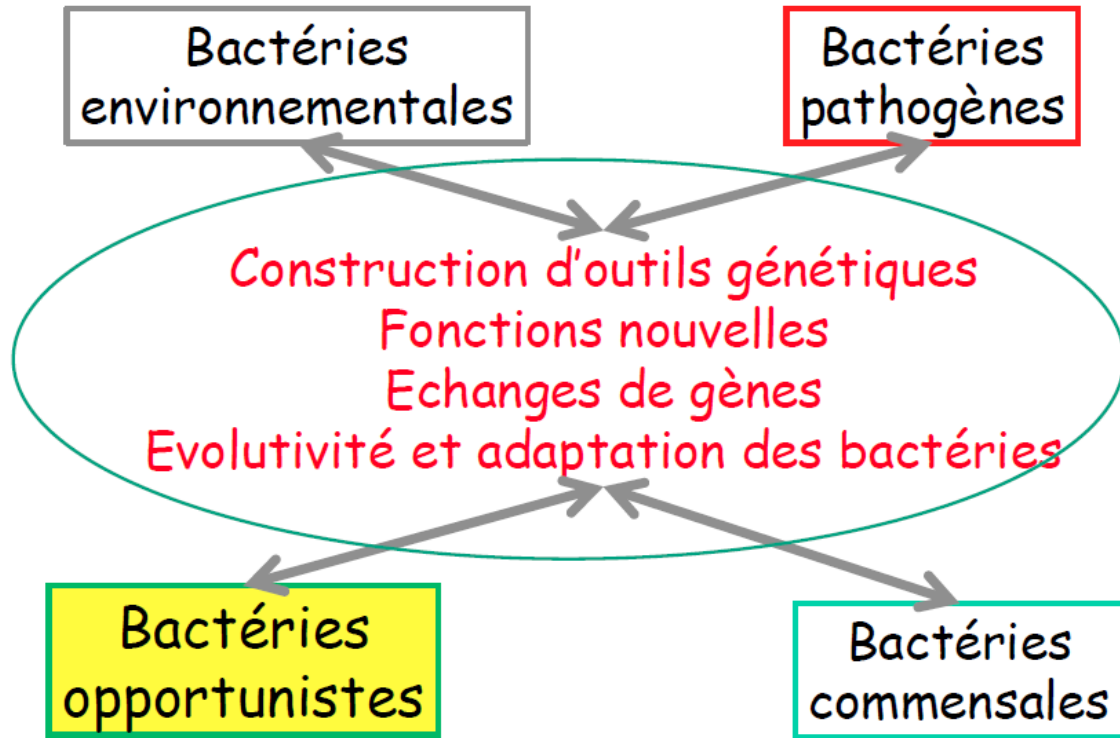


ECDC data
Sabuncu et al. PLOS Med 2009

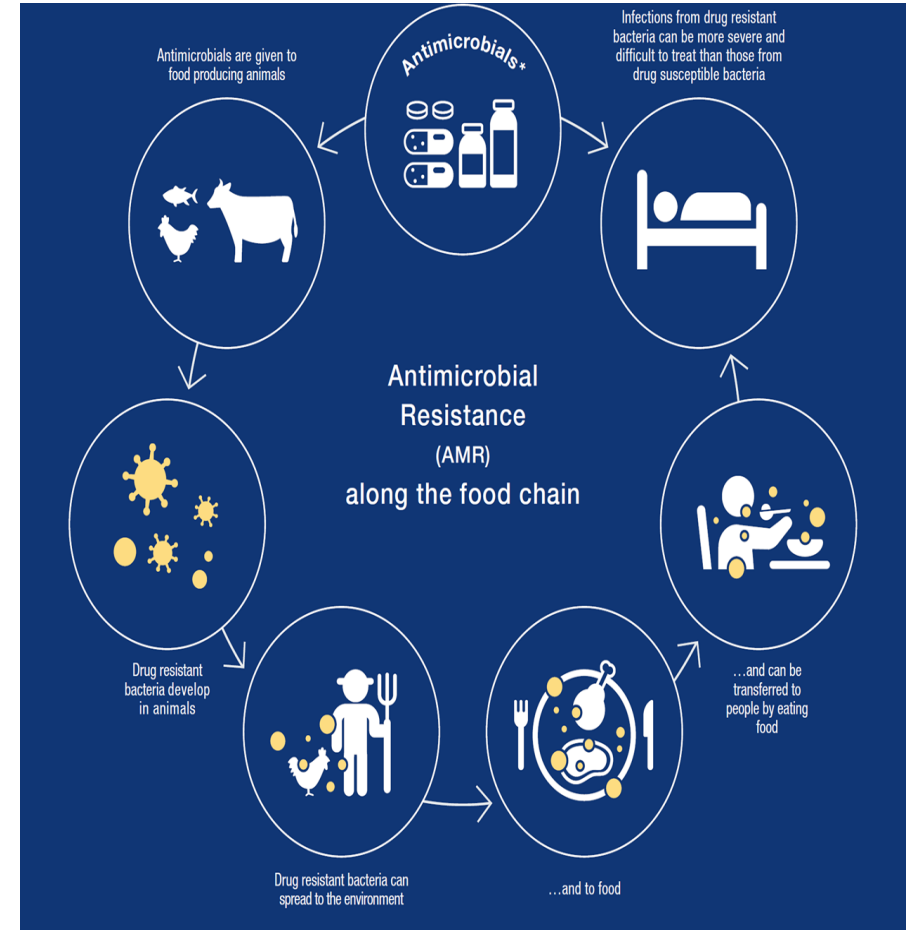
- *S.pneumoniae*

Blanquart, 2018

...mais des phénomènes complexes

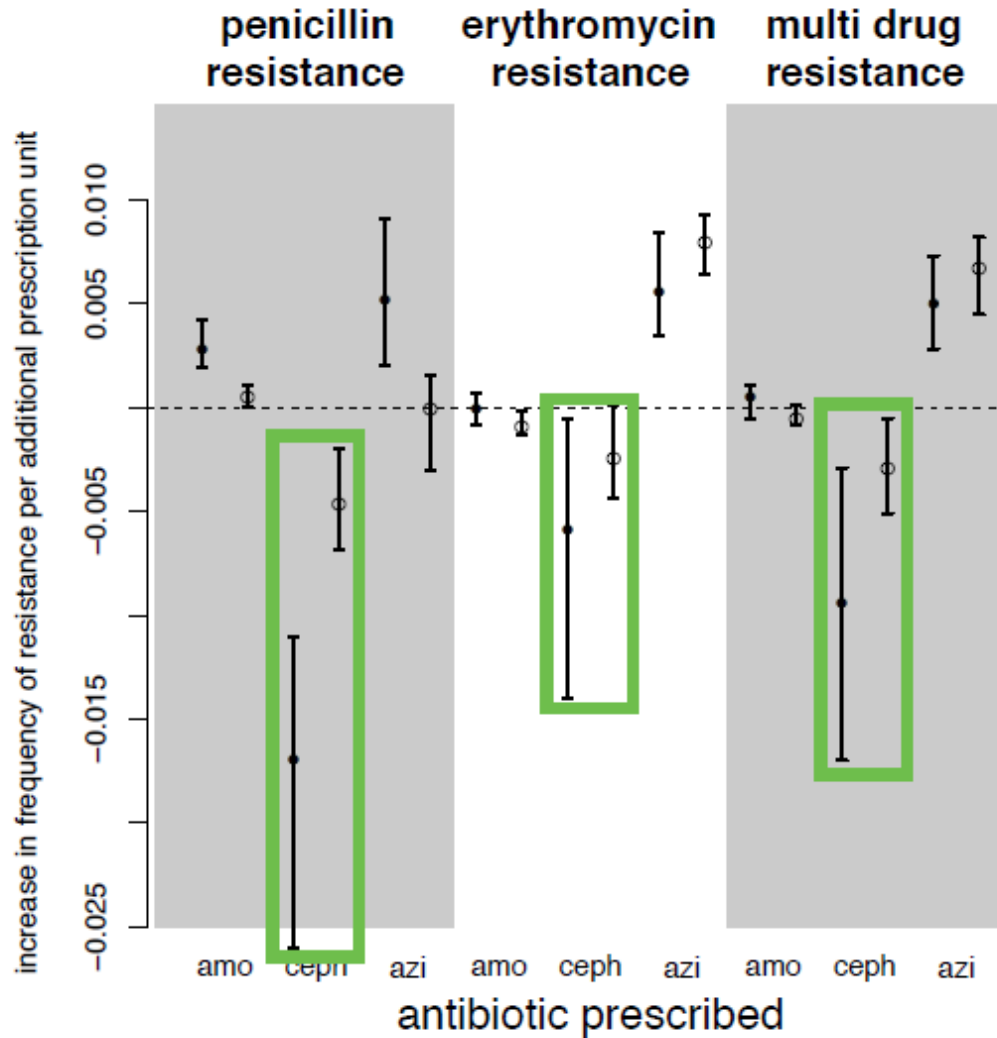


Source : cours Institut Pasteur 2015, A. Andremont



Chandler C., 2019

...mais des phénomènes complexes



- Souches isolées otites moyennes

Amoxicillin selects for penicillin resistance only

Azithromycin selects for penicillin, erythromycin and multidrug resistance

Cephalosporin counter-selects penicillin, erythromycin and multidrug resistance

...mais des phénomènes multifactoriels

How vaccines can help prevent AMR	191
By preventing disease and the proliferation of bacteria	191
By mechanisms of action less prone to inducing resistance	191
By reducing antibiotic use due to fewer infections	191
By preventing resistant strains from occurring and spreading	191
By preventing antibiotic misuse	192
By preventing viral diseases prone to bacterial co-infections or superinfections requiring antibiotics	192
Some limitations of the roles of vaccines in the prevention of the AMR crisis	193

International Journal of Infectious Diseases 90 (2020) 188–196



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Review

Impact of vaccines on antimicrobial resistance

Philippe Buchy^{a,*}, Sibel Ascioğlu^a, Yves Buisson^b, Sanjoy Datta^a, Michael Nissen^a,
Paul Anantharajah Tambyah^c, Sirenda Vong^d



...mais des phénomènes multifactoriels

- EcoAntibio II, démarches volontaires vétérinaires :
 - moins mais aussi “*mieux*” d’antibiotiques : précocité du diagnostic, diagnostics rapides, amélioration des méthodes de laboratoire
 - dans des contextes d’améliorations éventuelles : zootechnie, hygiène, logement animaux, vaccination, etc... favorisés par ces démarches

AU FINAL : conclusions définitives sur lien strict et direct entre usage et résistance nécessairement délicates

MAIS : observation tendances et quelques enseignements possibles néanmoins

Quelles tendances usage/résistance observées en médecine vétérinaire ?

En rapportant les estimations de poids vifs traités à la masse de population animale potentiellement traitée aux antibiotiques, on obtient une estimation du niveau de l'exposition (ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials). Cet indicateur est lié au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale et constitue un indicateur objectif de l'exposition aux antibiotiques.

Par rapport à 2011, l'exposition globale des animaux a diminué de 45,3 % : l'exposition a diminué de 74,4 % pour les prémélanges médicamenteux, de 51,4 % pour les poudres et solutions orales et de 15,2 % pour les injectables. L'exposition aux antibiotiques a diminué pour toutes les espèces par rapport à 2011 : -25,5 % pour les bovins, -54,0 % pour les porcs, -80,5 % pour les volailles, -41,4 % pour les lapins et -13,9 % pour les carnivores domestiques. Le nombre de traitements intramammaires par vache laitière a diminué de 31,4 % par rapport à 2011.

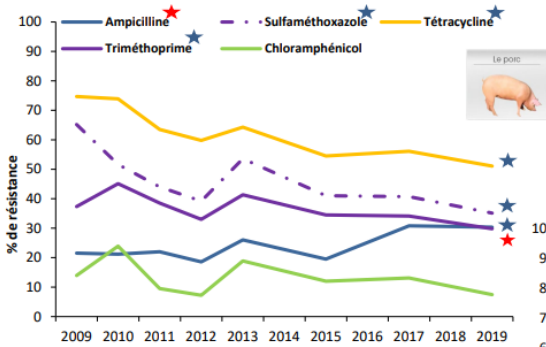
La baisse initiée depuis 2011 se poursuit et l'exposition globale des animaux a diminué de 10,9 % entre 2018 et 2019. Sur la dernière année, l'évolution de l'exposition varie selon les espèces : -9,9 % pour les bovins, -16,4 % pour les porcs, -12,8 % pour les volailles, +1,5 % pour les lapins et +2,1 % pour les carnivores domestiques. Entre 2018 et 2019, l'exposition a diminué de 16,7 % pour les poudres et solutions orales, de 6,6 % pour les prémélanges médicamenteux et de 6,0 % pour les injectables. L'ALEA a principalement diminué pour les Tétracyclines et les Polypeptides (voies orale et parentérale confondues). Le nombre de traitements intramammaires par vache laitière a diminué de 15,4 % par rapport à 2018.

En 2019, l'exposition des animaux aux antibiotiques a atteint son plus bas niveau depuis 1999. Après une forte baisse de l'ALEA entre 2011 et 2016, une relative stabilisation de l'exposition animale est observée sur les trois dernières années pour la majorité des familles d'antibiotiques, à l'exception des Tétracyclines et des Polypeptides.

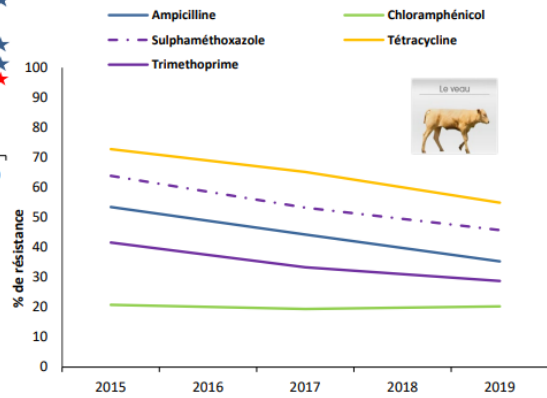
Quelles tendances globales (*E.coli* = indicateur) ?

Sensibilité aux antibiotiques : Evolution dans le temps

E. coli



★ Diminution significative sur les 10 années d'observation, testée par une régression linéaire simple ($p < 0,05$)
 ★ Augmentation significative sur les 10 années d'observation, testée par une régression linéaire simple ($p < 0,05$).

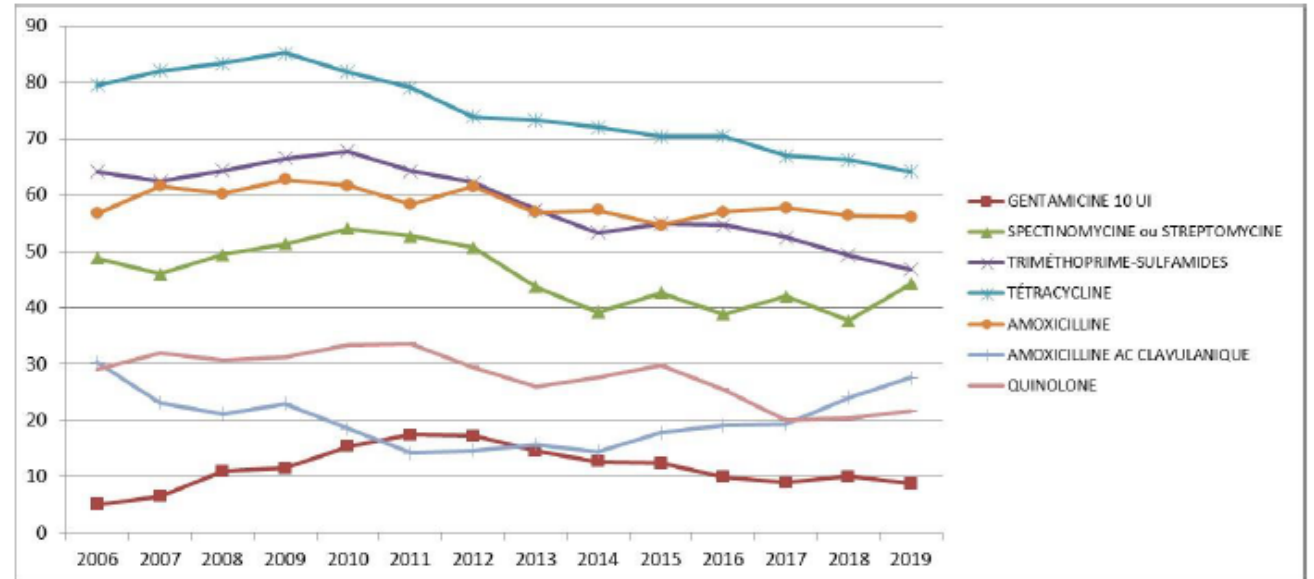


WEBINAIRE - 18 NOVEMBRE 2020



Source : Anses Fougères, DGAL, 2019

Figure 8 : Evolution des proportions de souches de *E. coli* non sensibles (I+R) à sept antibiotiques chez les porcs (2006-2019)



Source : RESAPATH, 2020

atteindre leur niveau le plus bas jamais observé depuis 2006. En considérant la tendance de la résistance depuis 2006, la diminution est statistiquement significative pour tous les antibiotiques étudiés sauf pour l'association amoxicilline – acide clavulanique (en diminution sur la période 2006-2014 mais en augmentation depuis) et la gentamicine (en augmentation sur la période 2006-2013 mais en diminution depuis).

Quelles tendances pour les fluoroquinolones ?

Figure 21 : Evolution de l'exposition aux Fluoroquinolones (ALEA)

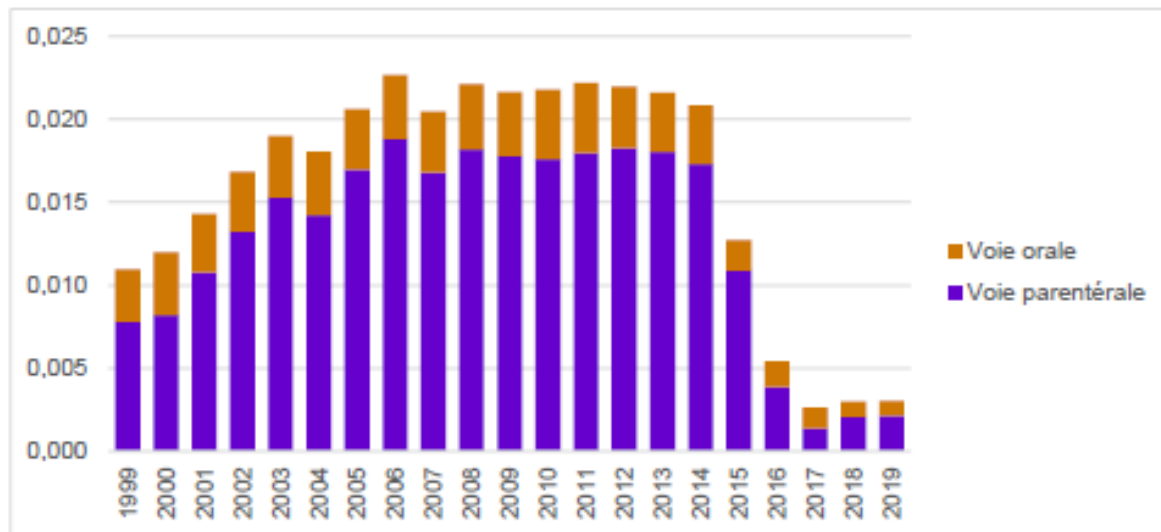
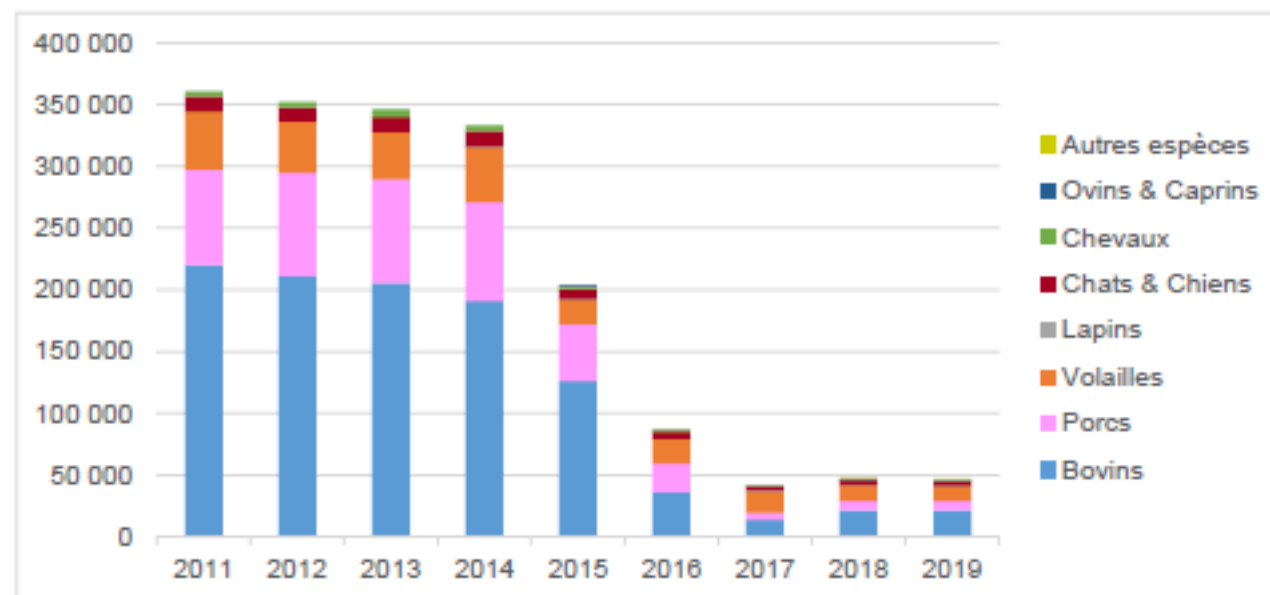


Figure 22 : Evolution du poids vif traité aux Fluoroquinolones selon les espèces (en tonnes)



- 2013 – 2019 : - 90% pour bovins, porcs, chevaux ; - 70 % carnivores ; -66 % volailles

Source : ANMV, 2020

Quelles tendances pour les fluoroquinolones ?

Figure 5 : Evolution des proportions de souches de E. coli non sensibles (I+R) à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin chez les bovins, porcs, volailles, chiens, chats et chevaux (2008-2019)

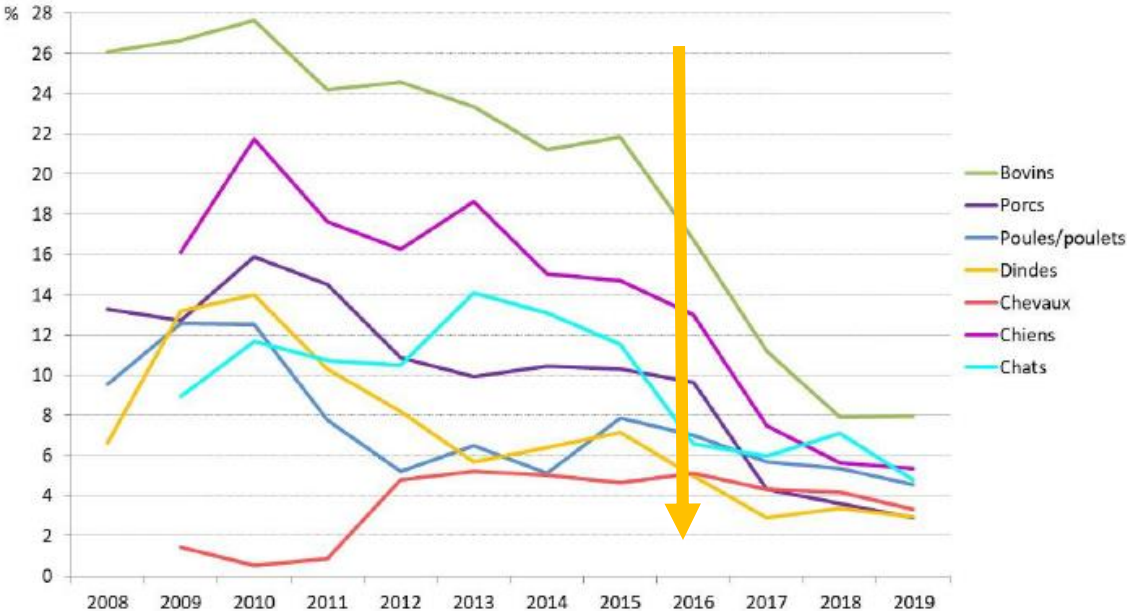
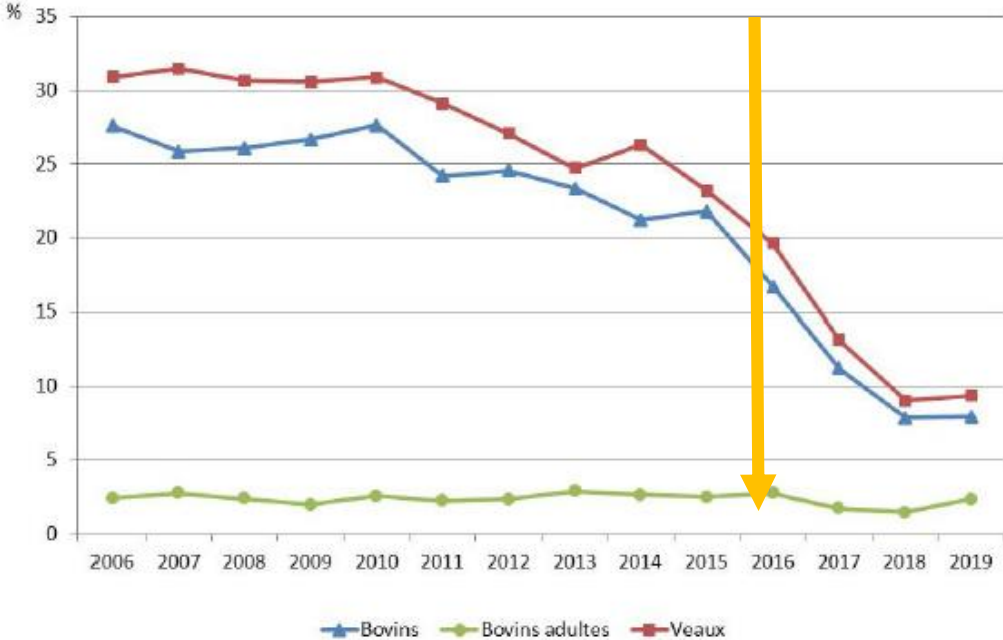


Figure 6 : Evolution des proportions de souches de E. coli non-sensibles (I+R) à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin chez les bovins (2006-2018)



Source : RESAPATH, 2020

Quelles tendances pour les C3/C4G ?

Figure 24 : Evolution de l'exposition aux Céphalosporines de dernières générations (ALEA)

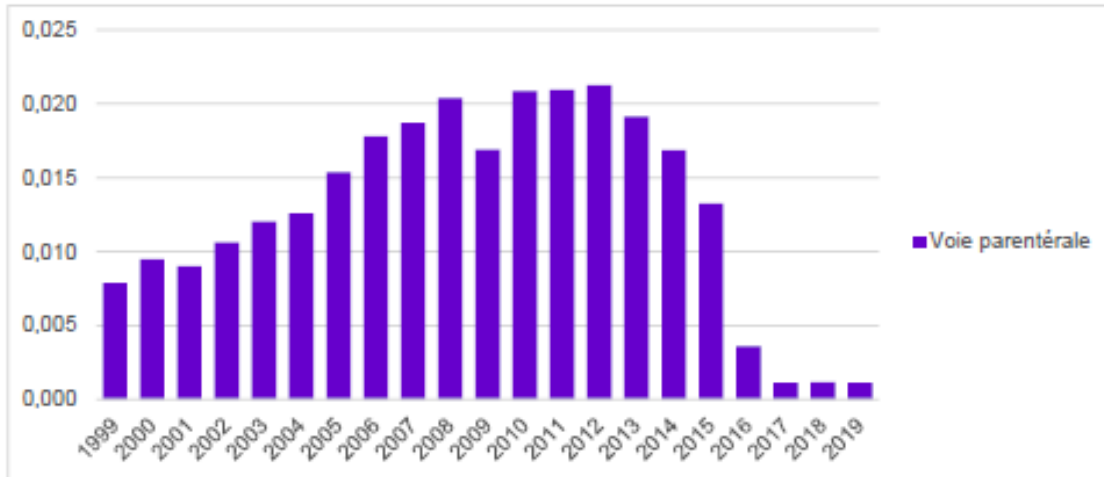
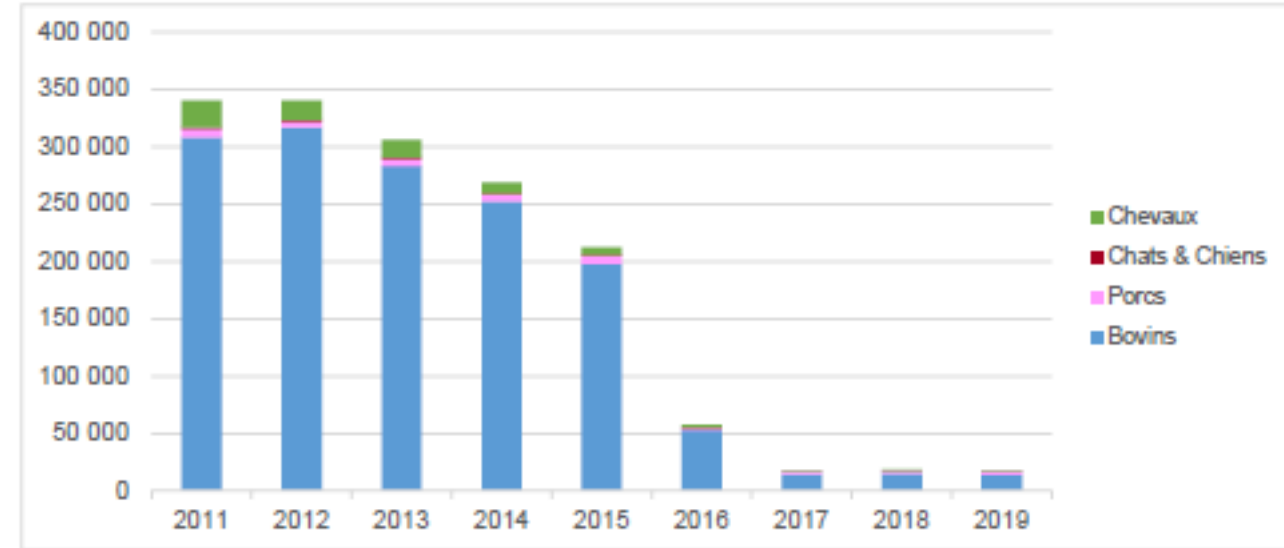


Figure 25 : Evolution du poids vif traité aux Céphalosporines de dernières générations (en tonnes)



- 2013 – 2019 : - 90% pour bovins, porcs, chevaux ; - 66 % carnivores

Source : ANMV, 2020

Quelles tendances pour les C3/C4G ?

Figure 3 : Evolution des proportions de souches de E. coli non-sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins, porcs, volailles, chiens, chats et équidés (2008-2019)

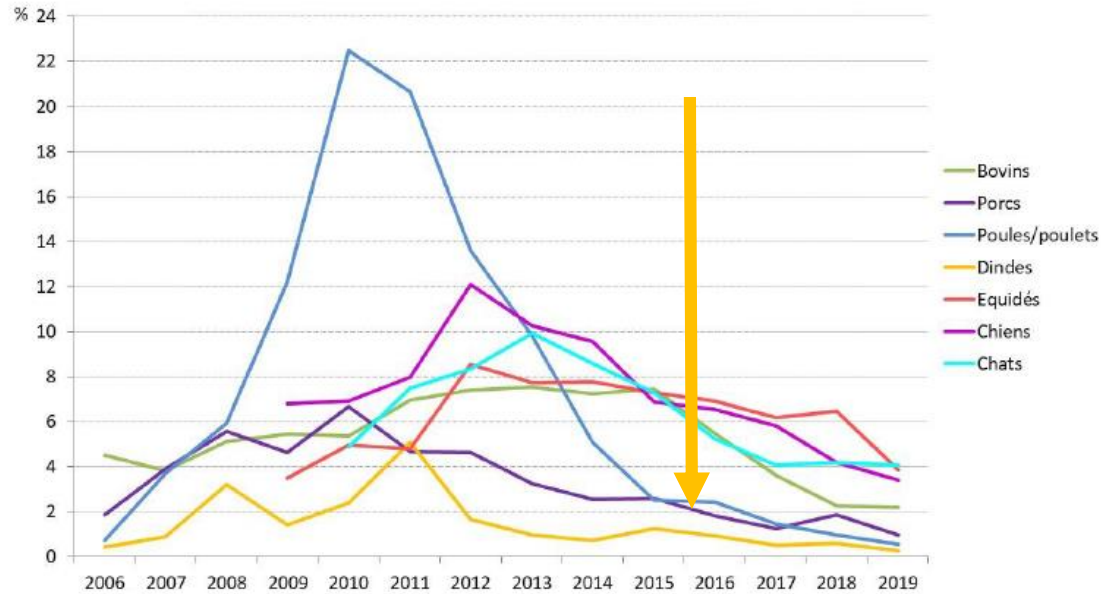
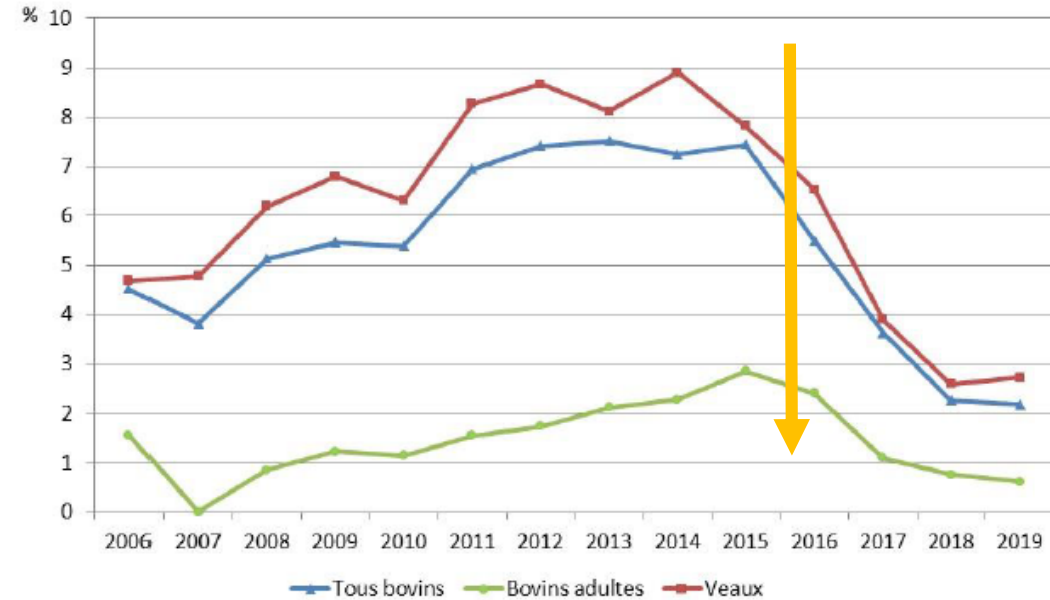


Figure 4 : Evolution des proportions de souches de E. coli non-sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins (2006-2019)



Ces tendances reflètent les efforts de la profession vétérinaire pour maîtriser les usages d'antibiotiques et sont cohérents avec les baisses observées d'exposition des animaux. Dans certains secteurs (porcs et poules/poulets, par exemple), les niveaux de résistance sont très bas depuis plusieurs années. Chez les veaux, la décroissance observée ces dernières années est spectaculaire.

Source : RESAPATH, 2020

Quelles tendances pour les C3/C4G ?



Evolution de la prévalence des *E. coli* BLSE/AmpC isolées de caeca de poulet prélevés à l'abattoir ou de viandes de poulet prélevés à la distribution en 2016 et en 2018

Source : Anses Fougères, DGAL, 2019

Quelles tendances pour la colistine ?

Figure 32 : Evolution de l'exposition cumulée à la colistine pour les bovins, porcs et volailles

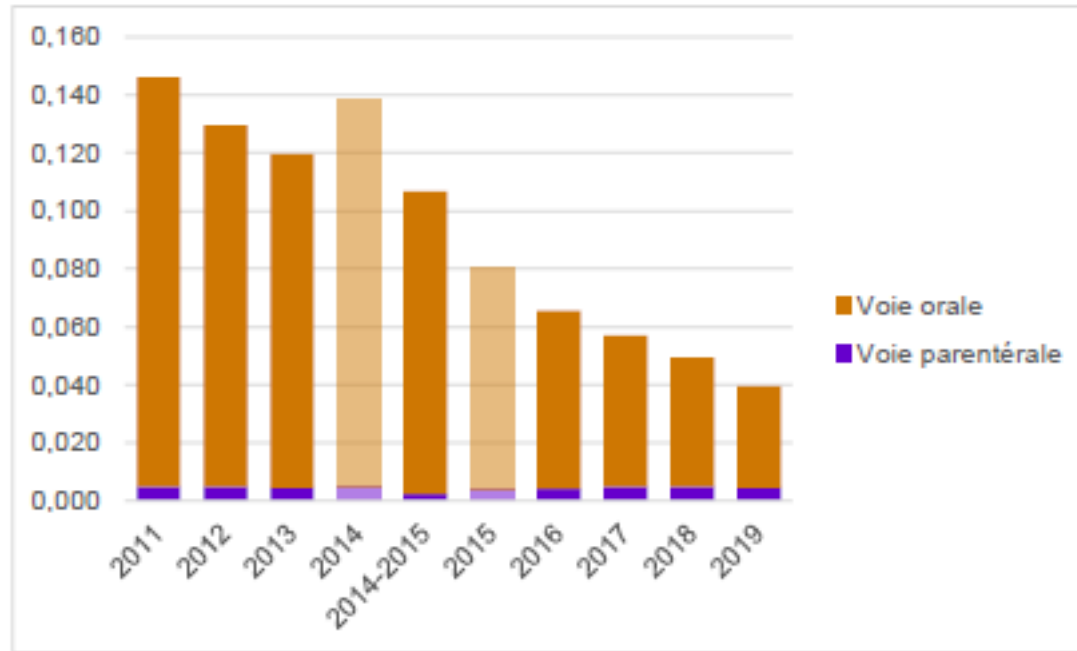


Tableau 18 : Evolution de l'exposition à la colistine selon les espèces, en comparant l'ALEA 2019 à l'ALEA moyen 2014-2015

	Bovins	Porcs	Volailles	Bovins + Porcs + Volailles	Toutes les espèces
Evolution ALEA	- 52,3 %	- 73,7%	- 58,1 %	- 63,9 %	- 64,2 %
- Voie orale	- 68,0 %	- 75,4 %	- 58,1 %	- 66,5 %	- 66,7 %
- Voie parentérale	- 3,0 %	- 0,8 %	- 83,5 %	- 3,1 %	- 5,3 %

Source : ANMV, 2020

Quelles tendances pour la colistine ?

Figure 13 : Proportions relatives des diamètres de zone d'inhibition <15 mm, à 15 mm, 16 mm, 17 mm et ≥18 mm autour du disque de colistine (50 µg) pour les *E. coli* isolées au cours de pathologie digestive chez le porcelet (n min. : 296 (2005) ; n max. : 887 (2019))

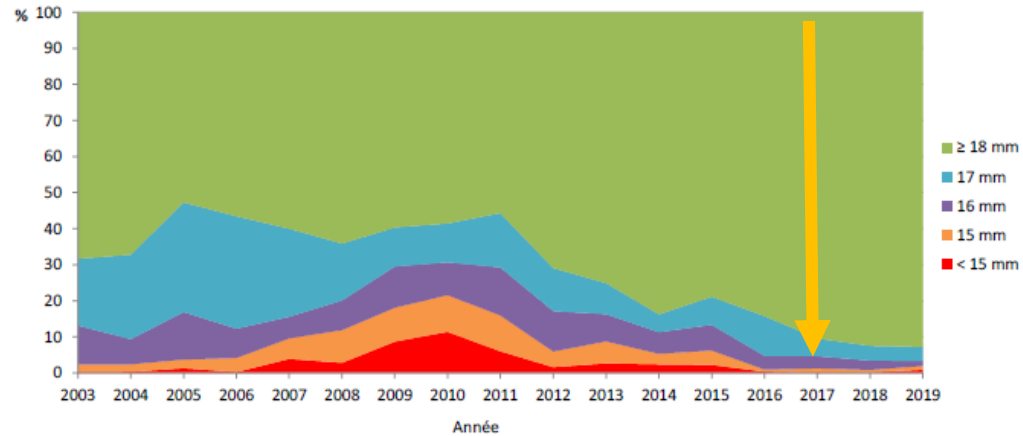
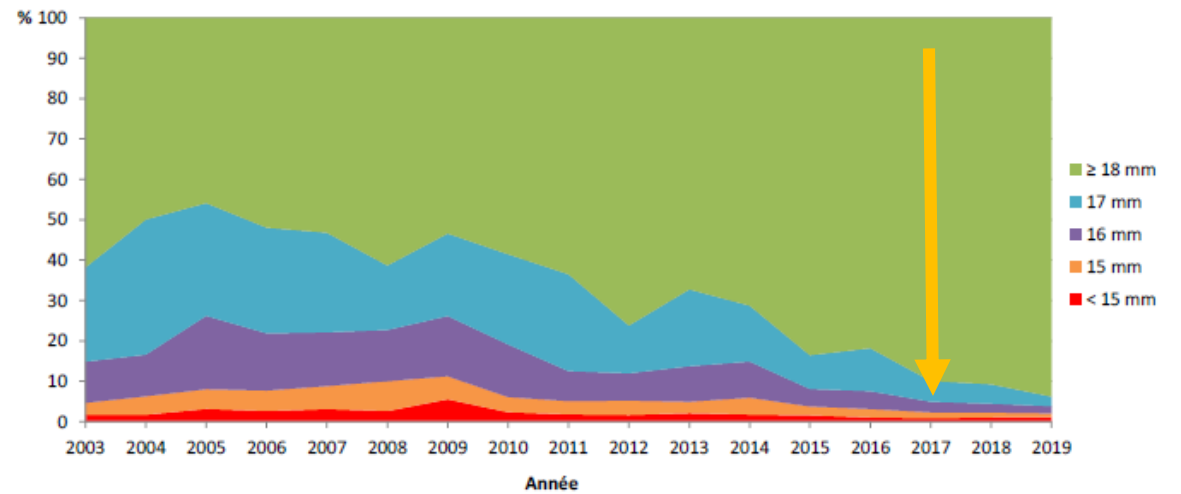


Figure 14 : Proportions relatives des diamètres de zone d'inhibition <15 mm, à 15 mm, 16 mm, 17 mm et ≥18 mm autour du disque de colistine (50 µg) pour les *E. coli* isolées au cours de pathologie digestive chez le veau (n min. : 1139 (2003) ; n max. : 4 219 (2016))



> Différentes mesures sur usages : initié ou accéléré des tendances à la baisse des résistances, parfois confirmé/stabilisé des tendances déjà engagées

Source : RESAPATH, 2020

Quelles tendances usage/résistance observées en médecine vétérinaire ?

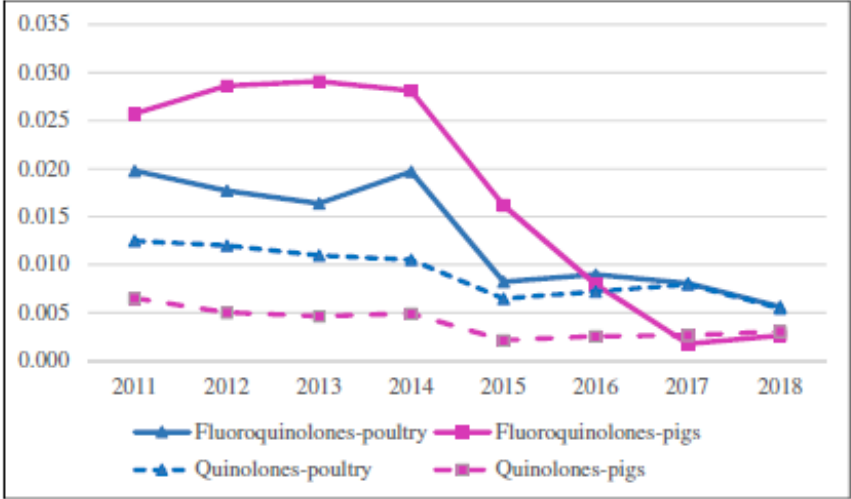


Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among *E. coli* and *Campylobacter*

Agnès Perrin-Guyomard ^a, Eric Jouy ^b, Delphine Urban ^c, Claire Chauvin ^d, Sophie A. Granier ^a, Gwenaëlle Mourand ^b, Anne Chevance ^c, Cécile Adam ^d, Gérard Moulin ^c, Isabelle Kempf ^{b, e}

Figure 1: Change in exposure of poultry and pigs to quinolones and fluoroquinolones over time (Anses-ANMV, 2019)

The y-axis represents the ALEA.



From 2011 to 2018, fluoroquinolones exposure decreased by 71.5% for poultry and 89.7% for pigs.

Des liens parfois variables en médecine vétérinaire

Figure 6: Percentages over time of enrofloxacin/marbofloxacin-resistant *E. coli* isolates from diseased poultry and pigs (Anses, 2019)

The x-axis indicates the number of isolates tested per year for broilers/hens, turkeys and pigs. The 95% confidence intervals are shown.

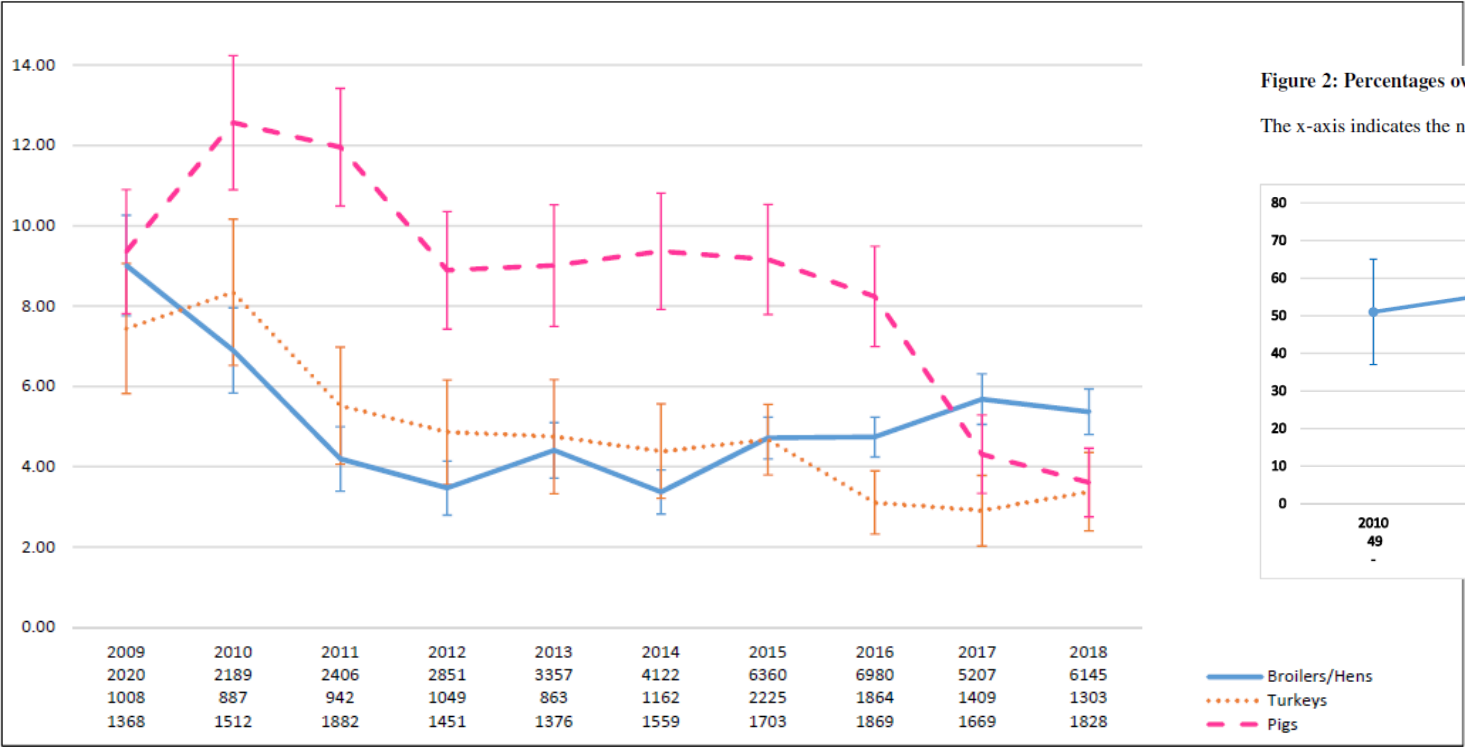
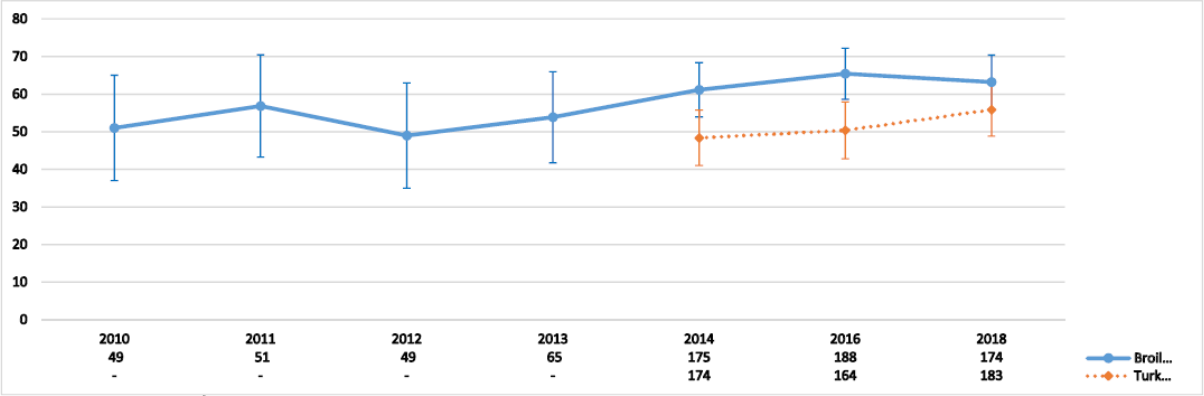


Figure 2: Percentages over time of ciprofloxacin non-wild-type *Campylobacter jejuni* from broilers and turkeys

The x-axis indicates the number of isolates from broilers and turkeys tested per year. The 95% confidence intervals are shown.

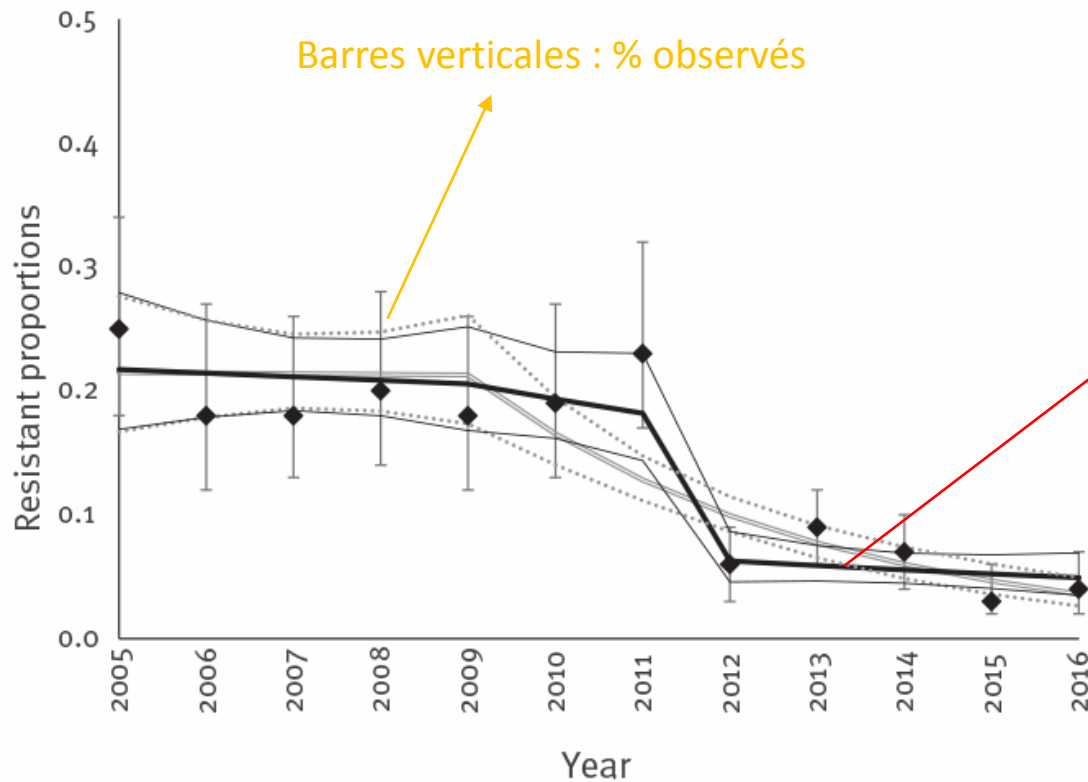


Des liens parfois variables en médecine vétérinaire

Altogether, our study shows that the major and concomitant decrease in the exposure of pigs and poultry to fluoroquinolones had contrasting effects on resistance in the diverse bacterial collections. The most noteworthy positive effect was on bacteria from diseased animals, for which resistance to quinolones and fluoroquinolones showed a clear decrease. Overall, our results and the data discussed here show that the evolution of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* and commensal or pathogenic *E. coli* is a very complex and multifactorial phenomenon. It is however obvious that, due to the selecting effect of fluoroquinolones, the decrease in their use must be maintained and strongly encouraged.

- Variations de corrélations usage/résistance aux FQ entre :
 - Bactéries
 - Espèces animales
 - Origine (commensale ou pathogène)
 - Echelles géographiques (corrélations observées usage FQ et résistance en Europe (ECDC, EFSA, EMA, 2017))

Quelques pistes à envisager (1) : des effets visibles parfois retardés ?



Resistant proportions per year for ciprofloxacin in isolates from veal calves, modelled as resistant isolate counts with Poisson regression and time in years

Ligne noire = modèle « prévu » en fonction diminution usage

Effets selection de résistance par usage peuvent n'être que transitoires (*Perrin-Guyomard et al., 2020 ; Li et al., 2019*)

Vertical error bars indicate 95% confidence intervals (CIs) per yearly observation.

The black bold line presents predicted values for the model including the variable for sampling change (x3), with the model's 95% CIs (black thin lines).

Quelques pistes à envisager (2) : résistance et « fitness » ne sont pas incompatibles : effet de persistance chez les animaux

Différence réduction usage et augmentation/stabilization résistance ciprofloxacine *Campylobacter* volailles ?

phenomenon. Firstly, ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* may, at least for some strains, enhance their *in vivo* fitness, so that fluoroquinolone-resistant isolates can outcompete susceptible ones even in the absence of antibiotic selection pressure (Luo et al., 2005; Zeitouni

> Effet plateau du niveau de résistance ?

> Absence de réversion complète possible vers un % de sensibilité antérieur ?



Veterinary Microbiology
Volume 243, April 2020, 108637



Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among *E. coli* and *Campylobacter*

Agnès Perrin-Guyomard ^a, Eric Jouy ^b, Delphine Urban ^c, Claire Chauvin ^b, Sophie A. Granier ^a, Gwenaëlle Mourand ^b, Anne Cheavance ^c, Cécile Adam ^d, Gérard Moulin ^e, Isabelle Kempf ^{b, a, e}


Quelques pistes à envisager (3) : effets de persistance hors des animaux

AVIAN PATHOLOGY, 2016
VOL. 45, NO. 5, 559–568
<http://dx.doi.org/10.1080/03079457.2016.1185510>



ORIGINAL ARTICLE

Farm level risk factors for fluoroquinolone resistance in *E. coli* and thermophilic *Campylobacter* spp. on poultry farms

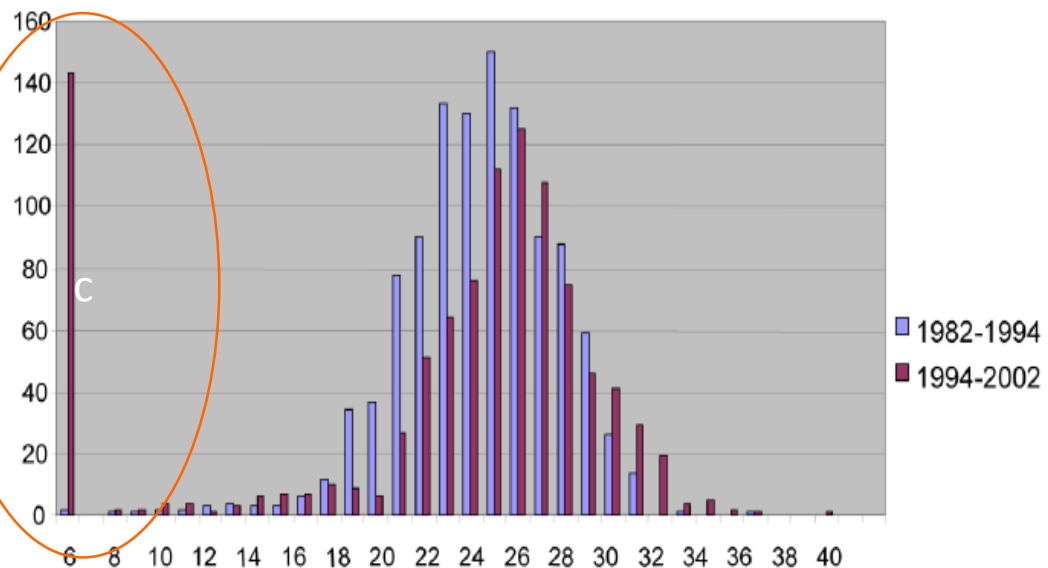
N. M. Taylor^a, A. D. Wales^b , A. M. Ridley^b and R. H. Davies^b

Detailed studies on a small number of sites showed that FQr *E. coli* can survive routine cleaning and disinfection. It appears difficult to avoid the occurrence of resistant bacteria

Persistance des résistances chez les animaux (microbiote) mais aussi leur environnement direct d'élevage (bâtiment)

Quelques pistes à envisager (4) : effet « collatéral » d'une antibiothérapie

Figure 15 : Distribution des diamètres d'inhibition vis-à-vis du florfénicol chez 2 878 souches de *E. coli* isolées de diarrhées néo-natales bovines entre 1982 et 2004



Source : RESAPATH, 2013

Résistance exceptionnelle au FFN chez les espèces cibles (pasteurelles respiratoires)

MAIS :

- 25 % *E.coli* entérites néonatales FFN^R : résistances, augmentation depuis AMM (1994)

- co-localisation fréquente du gène floR sur plasmide avec gènes résistance C3/C4G

Quelques pistes à envisager (4) : effet « collatéral » d'une antibiothérapie

and Kempf, 2011). Secondly, as fluoroquinolone-resistant strains are also frequently resistant to other antimicrobials, such as tetracyclines, the administration of these non-CIAs may result in co-selection of fluoroquinolone-resistant strains. Conversely, the contamination of French



Veterinary Microbiology
Volume 243, April 2020, 108637



Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among *E. coli* and *Campylobacter*

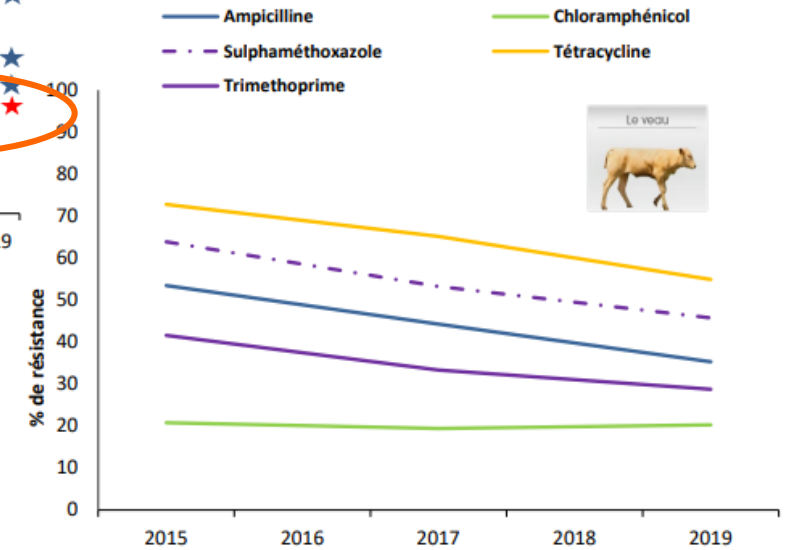
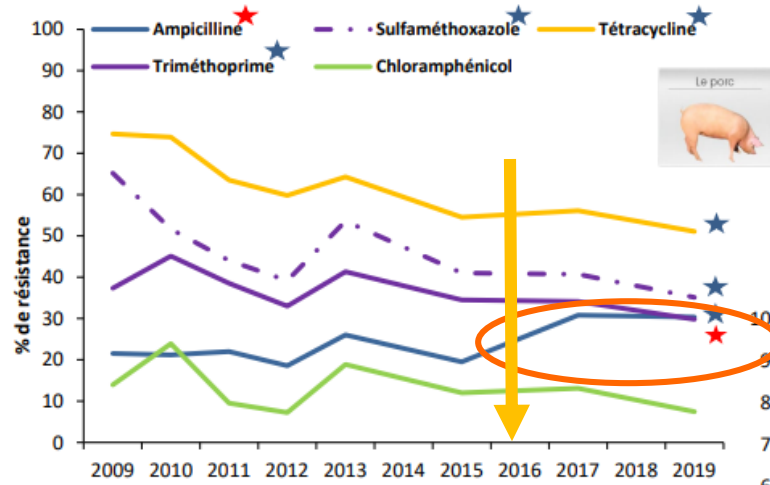
Agnès Perrin-Guyomard ^a, Eric Jouy ^b, Delphine Urban ^c, Claire Chauvin ^b, Sophie A. Granier ^a, Gwenaëlle Mourand ^b, Anne Cheavance ^c, Cécile Adam ^d, Gérard Moulin ^c, Isabelle Kempf ^{b, a, e}

- Effets de co-selection :
 - Exemple aussi chez le porc pour usage antibiotique autre familles et résistance aux FQ (*Jones et al., 2013*)

Quelques pistes à envisager (4) : effet « collatéral » QUANTITATIF d'une antibiothérapie, dans cadre réglementation AIC

E. coli

Sensibilité aux antibiotiques : Evolution dans le temps



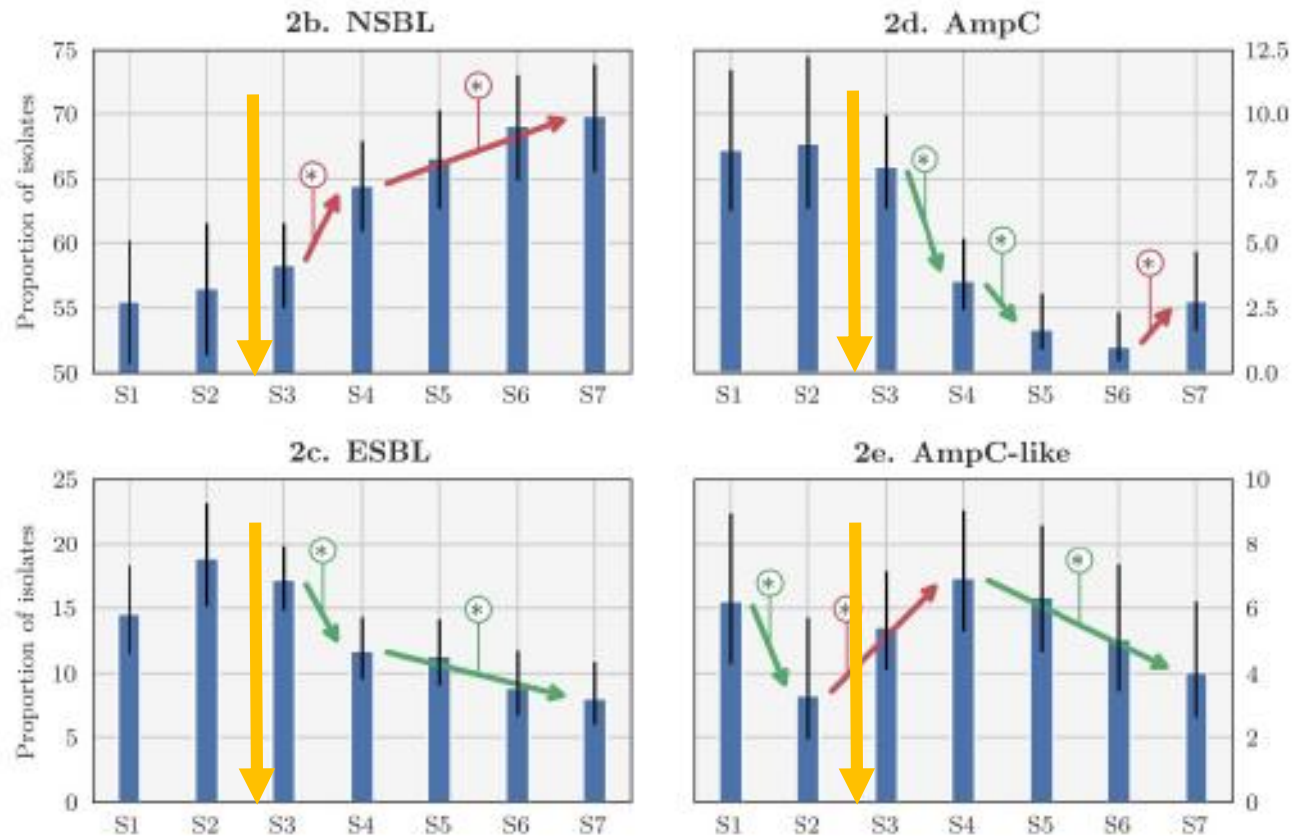
★ Diminution significative sur les 10 années d'observation, testée par une régression linéaire simple ($p < 0,05$)

★ Augmentation significative sur les 10 années d'observation, testée par une régression linéaire simple ($p < 0,05$).



- Effet de “détournement” vers autres familles de molécules ?
- Augmentation 19 % usage pénicilline chez porcs entre 2011 et 2018 : effet possible co-sélection souches résistantes amoxicilline et FQ ? (Perrin-Guyomard et al., 2020)

Quelques pistes à envisager (4) : effet « collatéral » QUALITATIF d'une antibiothérapie, dans cadre réglementation AIC



Belgique : décret Royal 2016, idem France

Entérites néonatales veaux : Conversion AIC - autres familles (TMP-S, aminosides) : effet sur phenotypes de résistances aux beta-lactamines (Guérin et al., 2021)

2020-2021. NSBL: narrow-spectrum- β -lactamase. AmpC-like: NSBL with non-sensitivity to FOX.

AmpC: cephalosporinase. ESBL: extended-spectrum- β -lactamase.

En conclusion

- Lien usage – résistance avéré mais complexe et multifactoriel
- Toute usage a des conséquences, qu'il s'agisse ou non d'une molécule critique
- Seuil limite d'usage atteint en France ?
- Réduction des usages mais aussi des résistances : nombreux leviers possibles à activer : diagnostic, hygiène, vaccination, notamment