HAL
open science

Apport du Résapath à la problématique de l'antibiorésistance en santé animale : analyse des données recueillies en 2008 sur Escherichia coli dans les différentes filières animales

Emilie Gay, Myriam Chazel, Meunier Danielle, Marisa Haenni, Didier Calavas, Madec J.Y., Eric Jouy

To cite this version:

Emilie Gay, Myriam Chazel, Meunier Danielle, Marisa Haenni, Didier Calavas, et al.. Apport du Résapath à la problématique de l'antibiorésistance en santé animale : analyse des données recueillies en 2008 sur Escherichia coli dans les différentes filières animales. Bulletin épidémiologique, 2010, 36, pp.6-9. hal-00486913

HAL Id: hal-00486913

https://anses.hal.science/hal-00486913

Submitted on 27 May 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Apport du Résapath à la problématique de l'antibiorésistance en santé animale : analyse des données recueillies en 2008 sur *Escherichia coli* dans les différentes filières animales

Émilie Gay (1), Éric Jouy (2), Myriam Chazel (1), Danièle Meunier (1), Marisa Haenni (1), Didier Calavas (1), Jean-Yves Madec (1)

(1) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches en pathologie bovine et hygiène des viandes, Lyon
(2) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, Ploufragan - Brest

L'antibiorésistance est actuellement un problème de santé publique majeur et son suivi est assuré par plusieurs réseaux en France, que ce soit en santé animale ou en santé humaine. Le Résapath (réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) a pour objectif premier de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes animales. Pour cela, le réseau collecte auprès de ses laboratoires adhérents tout antibiogramme issu de prélèvements sur animaux malades, réalisés par un vétérinaire praticien dans le cadre de son activité de clientèle. Les données concernent les filières bovine, porcine, avicole, cunicole, ovine et caprine, mais aussi les chiens, les chats et les chevaux [1]. Les informations recueillies regroupent des commémoratifs concernant le prélèvement et son contexte (laboratoire d'analyse, filière, pathologie...) ainsi que les antibiotiques testés et les diamètres de zones d'inhibition mesurés, permettant un classement en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R) pour chaque couple bactérie-antibiotique.

Le réseau existe depuis 1982, ses adhérents sont répartis sur l'ensemble du territoire national. La progression régulière du nombre de laboratoires participants et de données collectées (Encadré et Figure 1) améliore constamment sa représentativité et donc la pertinence des résultats obtenus. Cependant, le Résapath demeure un réseau de surveillance passive, les laboratoires participent sur la base du volontariat, et les analyses portent uniquement sur des prélèvements envoyés sur décision des vétérinaires praticiens. Or, l'isolement bactérien, et à plus forte raison l'antibiogramme, ne sont pas des analyses demandées en routine dans le cadre de l'activité vétérinaire. Elles sont en général réservées aux cas les plus sévères et/ou après échec thérapeutique. Les données récoltées par le réseau auront donc tendance à surestimer l'antibiorésistance des bactéries pathogènes. Néanmoins, l'importance du suivi de l'antibiorésistance réside dans sa capacité à détecter les bactéries les plus résistantes et à mesurer l'évolution du phénomène. En ce sens, l'information fournie par le Résapath est pertinente et permet d'identifier les faits marquants de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes en France.

Nous proposons de passer en revue les données concernant *E. coli* dans le cadre de cette surveillance.

IMPORTANCE D'*E. COLI* AU SEIN DES DONNÉES RÉSAPATH EN 2008

Escherichia coli (*E. coli*) est le germe le plus représenté : 49 % des 18 058 antibiogrammes collectés. Il s'agit du pathogène le plus fréquemment isolé de prélèvements infectieux dans presque toutes les filières animales. Les seules exceptions sont les caprins chez qui les pasteurelles dominent, les chiens pour lesquels les staphylocoques sont les plus fréquents, et les chevaux avec les streptocoques et les staphylocoques aux premiers rangs. Dans les autres filières, *E. coli* tient la première place et représente près de 30 % des antibiogrammes chez les lapins et jusqu'à 74 % chez les volailles.

Outre cette prédominance numérique, *E. coli* présente aussi des phénotypes de résistance nombreux et majeurs en terme de santé publique, dont celui de résistance à plusieurs molécules de la famille des bêta-lactamines, notamment les dernières générations de céphalosporines commercialisées.

La résistance telle qu'évoquée dans cet article s'entend comme non sensible, c'est-à-dire la réunion des catégories cliniques R (résistant) et I (intermédiaire). Cette approche vise à conférer

Participation au réseau et données récoltées en 2008

La participation des laboratoires au Résapath est de plus en plus active et se traduit par un volume de données en continuelle progression (Figure 1). Cette progression régulière concerne les filières historiques du réseau (bovins, porcs, volailles), mais aussi et surtout les nouvelles filières dont l'appel à collecte date de 2005 (ovins, caprins, chiens, chats, chevaux, lapins).

En 2008, 54 laboratoires ont transmis un total de 18 058 antibiogrammes toutes productions animales confondues, provenant de 92 départements de prélèvement. Pour les filières ruminants, chevaux et animaux de compagnie, les données sont issues de laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire. Les antibiogrammes des filières porcine, aviaire et cunicole proviennent, quant à eux, d'une zone géographique plus limitée, concentrée sur les régions Bretagne et Pays de la Loire, reflétant la concentration dans le Grand Ouest de ces types de production.

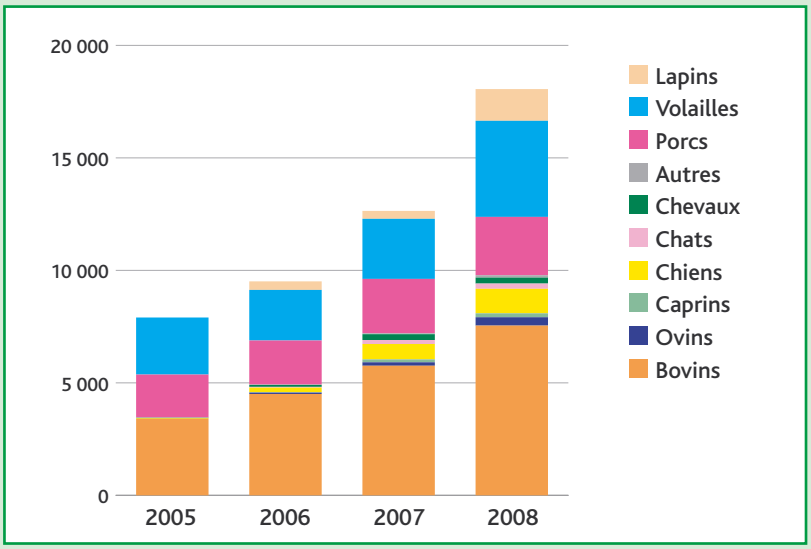

Figure 1 : Évolution du nombre d'antibiogrammes collectés par le Résapath par filière animale

une lecture plus épidémiologique des données, fondée sur la possibilité de distinguer la fraction d'une population bactérienne ne pouvant plus être considérée comme sauvage en raison de l'acquisition de mécanismes de résistance. Cette approche reste largement indépendante de l'interprétation clinique des résultats, dans la mesure où l'existence d'une fraction des populations bactériennes dite « résistantes » ne préjuge pas nécessairement du niveau d'efficacité du traitement, qui dépend non seulement de la réduction observée *in vitro* de la sensibilité du germe, mais également de divers autres paramètres dépendants des animaux traités, en particulier pharmaco-cinétiques et immunologiques.

E. COLI RÉSISTANT AUX CÉPHALOSPORINES DE DERNIÈRES GÉNÉRATIONS EN FILIÈRES BOVINE, PORCINE ET AVIAIRE

Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) confèrent entre autres une résistance aux céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftazidime). Plus de dix années après leur émergence très préoccupante chez les entérobactéries d'origine humaine [2], c'est dans le cadre du fonctionnement du Résapath qu'ont été identifiés en 2003, pour la première fois en France chez *E. coli*, de tels phénotypes de résistance chez des souches provenant des trois principales filières de production animale (bovine, porcine, aviaire) [3,4]. La diminution de sensibilité observée chez ces souches concernait essentiellement le ceftiofur, céphalosporine de troisième génération d'usage vétérinaire, indiqué pour le traitement des affections respiratoires des chevaux, porcs et bovins.

L'étude moléculaire de ces souches d'*E. coli*, isolées d'infections urinaires de la truie ou de la vache, mais également de septicémies de la poule ou du porcelet, a montré la présence de gènes codant pour des BLSE appartenant au groupe des céfotaximases (CTX-M). Ces gènes sont portés par des plasmides, et donc transférables entre bactéries [4]. Des plasmides identiques ont été identifiés en filières aviaire et bovine au cours de la même année (2004) ou chez le porc à plusieurs années d'intervalle (2000 et 2004). Ce résultat suggère probablement une large capacité de diffusion de ces gènes chez l'animal. Ces enzymes sont également analogues à celles identifiées chez l'homme en médecine hospitalière ou de ville, soulignant la hauteur de l'enjeu de surveillance de ces phénotypes en médecine vétérinaire. Une première estimation de la prévalence de telles enzymes chez les souches d'*E. coli* collectées dans le cadre du Résapath suggère aussi que ces souches, très largement non clonales, connaissent une expansion croissante au sein de cette espèce bactérienne dans les filières de production [5].

Enfin, il convient de rappeler que la présence d'enzymes de type BLSE ne suffit pas à rendre compte de la résistance aux céphalosporines de troisième génération observée chez les souches d'*E. coli* isolées dans le cadre du Résapath. En effet, certaines enzymes de type céphalosporinases, également codées par des gènes à localisation plasmidique, ont été récemment identifiées chez des souches d'*E. coli* isolées d'infections respiratoires ou de diarrhées du veau nouveau-né [6]. De plus, des gènes de résistance à d'autres antibiotiques, tels que le florfénicol, indiqué dans les affections respiratoires bovines et porcines à pasteurelles, étaient également présents sur ces mêmes plasmides, ouvrant l'hypothèse qu'une sélection indirecte (co-sélection) de la résistance aux céphalosporines de troisième génération puisse résulter de l'usage d'autres familles d'antibiotiques. C'est également l'hypothèse déduite des analyses statistiques réalisées chez *E. coli* à partir des données de multirésistance issues du Résapath entre 2002 et 2006 [7].

LES AUTRES RÉSISTANCES D'*E. COLI*

En filière bovine

En filière bovine, si les proportions de résistance aux céphalosporines de troisième génération sont à la fois très préoccupantes mais encore modestes (moins de 5 % des souches collectées), celles aux autres molécules de la famille des bêta-lactamines méritent aussi une attention particulière. À titre d'exemple, une résistance franche à l'amoxicilline est observée chez plus de 85 % des souches d'*E. coli* isolées de pathologie digestive du veau (Tableau 1). En dépit des biais attendus de représentativité de ces résultats au regard de la population des coliformes responsables de pathologies néo-natales, ces données de résistance apparaissent encore supérieures à celles observées pour la même molécule dans de nombreuses pathologies à *E. coli* recensées chez l'homme au travers de plusieurs dispositifs de surveillance analogues (proportion de résistance inférieure à 50 %) [8]. Ces taux peuvent toutefois différer de façon importante en fonction des pathologies bovines considérées, comme l'indique la comparaison avec les données issues de mammites (30 % de résistance à l'amoxicilline chez les souches d'*E. coli*).

S'agissant des fluoroquinolones, autre famille d'antibiotiques d'usage majeur en filière bovine, les taux de résistance apparaissent encore plus variables entre pathologies, puisqu'environ 30 % des souches d'*E. coli* isolées de diarrhées néo-natales présentent une résistance à ces molécules contre moins de 2 % pour celles isolées de mammites. En revanche, les taux supérieurs de résistance observés pour les premières générations de quinolones (environ 50 % des souches isolées de diarrhées) semblent illustrer les mécanismes largement décrits de résistance à cette famille d'antibiotiques, d'accumulation progressive de mutations génétiques dans les gènes chromosomiques concernés, affectant en premier lieu la sensibilité aux quinolones (acide oxolinique, acide nalidixique), puis celles aux fluoroquinolones (enrofloxacine, marbofloxacine).

En filière porcine

Les proportions d'*E. coli* sensibles aux antibiotiques les plus fréquemment testés sont présentées dans le Tableau 2. Au sein de cette filière le problème de résistance aux bêta-lactamines est également observé. La résistance aux céphalosporines de dernières générations (représentées par le ceftiofur) a augmenté ces dernières années pour atteindre 6 % en 2008. La résistance aux céphalosporines de première génération (représentée par la céfalexine) est stable autour de 15 %, mais la résistance à l'amoxicilline est bien plus élevée avec un taux de 60 %. La sensibilité à l'amoxicilline est souvent restaurée par l'association avec l'acide clavulanique qui inhibe l'action de certaines bêta-lactamases responsables de la résistance.

La gentamicine et la néomycine (aminosides) sont très majoritairement actifs vis-à-vis des *E. coli* isolés chez le porc puisque les proportions de résistance sont basses, respectivement 11 % et 19 %.

La résistance des *E. coli* aux fluoroquinolones (enrofloxacine et marbofloxacine) n'est que de 10 %. Mais elle augmente à 30 % lorsqu'il s'agit des quinolones (fluméquine et acide oxolinique), illustrant à nouveau les mécanismes de résistance décrits dans cette famille d'antibiotiques.

Les proportions de résistance les plus élevées chez *E. coli* concernent l'association triméthoprime-sulfamides (64 %) et la tétracycline (83 %).

Tableau 1 : Résultats Résapath 2008 concernant l'ensemble des antibiogrammes effectués sur *E. coli* isolés de jeunes bovins atteints de pathologie digestive : proportion de résistance pour les antibiotiques testés (N = 1 653)

Antibiotique	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)
Amoxicilline	1 444	86
Amoxicilline - Acide clavulanique	1 625	59
Ticarcilline	164	87
Ticarcilline - Acide clavulanique	164	80
Pipéracilline	164	77
Pipéracilline - Tazobactam	164	15
Céfalexine	1 075	31
Céfalotine	511	32
Céfuroxime	317	50
Céfoxitine	1 226	10
Céfopérazone	769	23
Ceftiofur	1 626	5
Céfotaxime	65	32
Ceftazidime	84	26
Cefquinome 10 µg*	925	8
Cefquinome 30 µg*	702	11
Céfépime	163	14
Imipénème	58	0
Aztréonam	58	33
Streptomycine 10 UI	910	88
Gentamicine 10 UI	1 644	20
Kanamycine 30 UI	756	57
Tobramycine	58	28
Néomycine	981	62
Amikacine	58	0
Nétilmicine	58	17
Tétracycline	1 598	86
Colistine	1 646	2
Chloramphénicol	147	63
Florfénicol**	1 541	19
Acide oxolinique	530	52
Acide nalidixique	729	48
Fluméquine	847	48
Ofloxacine	58	53
Enrofloxacine	1 460	32
Marbofloxacine	1 555	25
Sulfamides	344	86
Triméthoprime	277	31
Triméthoprime - Sulfamides	1 563	42

* Les deux charges de Cefquinome ont été conservées pour le bilan 2008, considérant que la Cefquinome 30 µg a été introduite en cours d'année.

** Il n'existe pas de valeurs critiques pour le flofénicol et les entérobactéries. Le flofénicol est cependant suivi à des fins épidémiologiques en utilisant les valeurs critiques du florfénicol pour les pasteurelles.

Tableau 2 : Résultats Résapath 2008 concernant l'ensemble des antibiogrammes effectués sur *E. coli* isolés de porcs : proportion de résistance pour les antibiotiques testés (N = 1 502)

Antibiotique	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)
Amoxicilline	1 466	60
Amoxicilline - Acide clavulanique	937	21
Céfalexine	610	15
Ceftiofur	1 493	6
Gentamicine 10 UI	1 169	11
Néomycine	1 206	19
Acide oxolinique	1 368	30
Fluméquine	1 338	29
Enrofloxacine	1 494	13
Marbofloxacine	1 334	10
Tétracycline	1 216	83
Triméthoprime - Sulfamides	1 498	64

En filière avicole

La majorité des données reçues par le Résapath pour la filière avicole concerne trois espèces : la dinde, le poulet (poules pondeuses et poulets de chair) et le canard. C'est dans la filière poulet que la résistance au ceftiofur est la plus élevée avec 6 % (3 % chez la dinde et seulement 1 % chez le canard).

Parmi les antibiotiques les plus fréquemment testés, c'est vis-à-vis de la gentamicine que les *E. coli* isolés chez la volaille présentent le moins de résistance : 2 % à 5 % d'isolats résistants (Tableau 3).

La résistance aux fluoroquinolones est variable selon les différentes molécules de cette famille d'antibiotiques et l'espèce animale, allant de 7 % pour l'enrofloxacine chez la dinde à 46 % pour la difloxacine chez le poulet.

Les résistances les plus marquées au sein de cette filière concernent la tétracycline, avec 80 à 85 % d'isolats résistants. L'amoxicilline se place juste après, avec des niveaux atteignant plus de 50 % de résistance. L'association triméthoprime-sulfamides vient ensuite avec près de 30 % de résistance chez la dinde et le poulet, et 48 % chez le canard.

En filière cunicole

Il n'y a pas de donnée concernant la sensibilité des *E. coli* aux pénicillines A (amoxicilline, ampicilline) puisque l'administration de ces antibiotiques chez le lapin entraîne une entérocolite dysentériforme mortelle. Ces antibiotiques médicalement contre-indiqués ne sont donc pas testés par les laboratoires d'analyses.

La résistance aux aminosides est relativement faible : 10 % pour la gentamicine et 25 % pour la néomycine (Tableau 4). Concernant les quatre quinolones et fluoroquinolones les plus fréquemment testées, les proportions d'*E. coli* résistants varient de 10 % pour l'enrofloxacine à 49 % pour l'acide oxolinique.

Par contre, la résistance des *E. coli* à la tétracycline concerne quasiment tous les isolats collectés (95 %). La proportion de souches résistantes à l'association triméthoprime-sulfamides est également extrêmement élevée (88 %).

Tableau 3 : Résultats Résapath 2008 concernant l'ensemble des antibiogrammes effectués sur *E. coli* isolés de volailles : proportion de résistance pour les antibiotiques testés pour les dindes (N = 1 207), les poules et poulets (N = 1 069) et les canards (N = 557)

Antibiotique	Dindes		Poules et Poulets		Canards	
	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)
Amoxicilline	1 136	59	1 017	51	548	64
Ceftiofur	1 059	3	793	6	547	1
Gentamicine 10 UI	928	2	907	5	541	2
Acide oxolinique	1 123	30	984	43	539	31
Fluméquine	1 190	31	1 015	44	550	31
Enrofloxacine	1 205	7	1 053	10	557	12
Danofloxacine	448	11	135	27	463	20
Difloxacine	777	30	378	46	494	34
Tétracycline	1 100	85	1 056	80	552	84
Triméthoprime - Sulfamides	1 206	30	1 063	27	557	48

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La résistance aux antibiotiques chez *E. coli* est très variable selon les espèces animales, les pathologies et les molécules considérées. Si les mammites bovines à *E. coli* ne posent pas de problèmes majeurs en terme d'antibiorésistance, il n'en est pas de même pour les pathologies digestives des veaux ou des porcs, pour lesquelles les souches d'*E. coli* isolées présentent de nombreuses résistances, notamment aux bêta-lactamines. Les niveaux de résistance sont globalement très élevés vis-à-vis des antibiotiques anciens et largement utilisés dans les filières, tels que l'amoxicilline ou les tétracyclines.

Se pose alors la question de l'attitude thérapeutique à recommander, sachant que l'isolement bactérien et l'antibiogramme sont des analyses peu réalisées en pratique quotidienne dans certaines filières de production pour des questions de coût et de délai principalement. Le recours systématique aux molécules les plus récentes comme les céphalosporines n'est pas « LA » solution, compte tenu d'une résistance désormais bien établie au sein des populations d'entérobactéries. Il s'agit donc bien d'une question dont la profession vétérinaire doit continuer à se saisir, dans un contexte où l'interdiction éventuelle pour les soins aux animaux de certains antibiotiques communs aux deux médecines pourrait avoir de lourdes conséquences pour la santé animale. Une réflexion doit donc être menée, par l'ensemble des acteurs impliqués, sur les recommandations thérapeutiques à proposer au regard des constats actuels sur l'antibiorésistance au sein de chaque filière.

L'ensemble de ces résultats montre le rôle essentiel qu'a eu le Résapath dans l'identification des phénotypes de résistance, et qu'il continue de jouer dans le suivi de leur évolution et de leur diffusion au sein des différentes filières animales. Le réseau a permis d'attirer l'attention notamment sur le phénomène relativement récent de la résistance d'*E. coli* aux dernières générations de céphalosporines, et va permettre, outre sa surveillance indispensable sur la durée, d'initier des études et enquêtes plus approfondies sur les hypothèses épidémiologiques sous-jacentes à sa diffusion.

Tableau 4 : Résultats Résapath 2008 concernant l'ensemble des antibiogrammes effectués sur *E. coli* isolés de lapins : proportion de résistance pour les antibiotiques testés (N = 427)

Antibiotique	Total (N)	Résistants (=R+I) (%)
Ceftiofur	143	1
Gentamicine 10 UI	375	10
Néomycine	420	25
Acide oxolinique	356	49
Fluméquine	205	29
Enrofloxacine	423	10
Danofloxacine	212	41
Tétracycline	424	95
Triméthoprime - Sulfamides	426	88

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chazel M., Jouy E., Meunier D., Haenni M., Gay E., Calavas D., Madec J.-Y. (2009) Résapath : réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. *Bulletin épidémiologique*. 34:7-8.

[2] Livermore D.M., Woodford N. (2006) The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends in Microbiology*. 14:413-20.

[3] Madec J.-Y., Meunier D. (2006) Les entérobactéries résistent aux troisièmes générations. *Point Vétérinaire*. 264:12-3.

[4] Meunier D., Jouy E., Lazizzera C., Kobisch M., Madec J.-Y. (2006) CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Internatinal Journal of Antimicrobial Agents*. 28:402-7.

[5] Madec J.-Y., Lazizzera C., Châtre P., Meunier D., Martin S., Lepage G., Ménard M.-F., Lebreton P., Rambaud T. (2008) Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in *Enterobacteriaceae* strains from cattle in France. *Journal of Clinical Microbiology*. 46:1566-7.

[6] Meunier D., Jouy E., Lazizzera C., Doublet B., Kobisch M., Cloeckaert A., Madec J.-Y. (2010) Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and blaCMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *Journal of Medical Microbiology*. (sous presse).

[7] Botrel M.A., Morignat E., Meunier D., Madec J.-Y., Calavas D. (2009) Identifying antimicrobial multiresistance patterns of *Escherichia coli* sampled from diarrhoeic calves by cluster analysis techniques : a way to guide research on multiresistance mechanisms. *Zoonoses and Public Health*.1-7.

[8] Onerba. Rapport d'activité 2006. [Consulté le 19/01/2010] http://www.onerba.org/article.php3?id_article=81