

Anses : antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail) a organisé un colloque le 15 novembre 2017 à Paris.



J'ai extrait des nombreuses interventions, quelques éléments qui peuvent avoir un intérêt dans les enseignements de biotechnologies. Le programme est disponible sur le site de l'ANSES.

Bien sûr, les documents téléchargeables sur le site vous permettront d'aller plus loin (<https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99antibior%C3%A9sistance-en-questions>) et de vérifier les propos qui suivent... en particulier les présentations de la journée sont téléchargeables sur : <https://www.anses.fr/fr/content/journ%C3%A9e-antibior%C3%A9sistance-en-sant%C3%A9-animale>

Clostridium difficile

Cette bactérie est réputée pour provoquer des colites chez des patients (souvent malades par ailleurs) subissant une antibiothérapie par certains antibiotiques. La bactérie est commensal et sporulée.

Il semble qu'elle soit inhibée dans le microbiote du colon et n'émerge qu'en raison du traitement antibiotique qui provoque la germination des spores puis la prolifération avec production de toxines déclenchant la colite.

Les sels biliaires sécrétés par le foie seraient en cause. Leur transformation normale dans l'intestin par le microbiote conduit à des produits sans effets sur les spores de *Clostridium difficile*. Par contre, l'inhibition, par certains antibiotiques, d'une partie de la flore commensale, modifie les produits formés à partir des sels biliaires ce qui déclenche la germination des spores puis la prolifération des *Clostridium difficile* et donc la colite.

L'utilisation de charbon actif, dans un enrobage permettant une libération dans le colon, fixant les sels biliaires, évite la germination et donc la colite à *C. difficile*.

Utilisation de phages pour tuer les mauvaises bactéries

Un incubateur (une "start up") américaine propose une voie d'approche subtile pour détruire les pathogènes...

Un DNA porteur de facteur de virulence est identifié.

Un DNA est fabriqué contenant des gènes phagiques, notamment d'invasion cellulaire, et un système Crisp-Cas9. Il est introduit dans les phages en éliminant le DNA initial. Il devient, commercialement, un "éligobiotique".

Ingéré par l'individu (des souris pour les tests...), le phage va infecter les bactéries, et en particulier les pathogènes dans lesquelles le système Crisp-Cas9 va reconnaître le gène de virulence et couper le DNA conduisant à la mort bactérienne : on élimine ainsi les pathogènes !

Le phage choisi est suffisamment polyvalent pour s'adapter à différents pathogènes. Il se peut aussi qu'un cocktail soit prévu avec différents phages pour limiter les résistances, bien connues en phagothérapie.

Antibiotiques en santé animale

Une liste d'antibiotiques dits majeurs et des interdictions

LISTE DE L'ANSM (MICROBIOLOGIE MÉDICALE)

(Source : ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf)

La liste ANSM des antibiotiques critiques 2015, composée de deux catégories, est la suivante :

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association **amoxicilline-acide clavulanique**
- **céphalosporines** : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les **céphalosporines de troisième et quatrième générations**, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la **ceftriaxone** -
- **fluoroquinolones**

- **témocilline** ** Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie Il s'agit d'une 6- α -méthoxy-ticarcliline résistante aux BLSE, à AMPc et aux céphalosporines

Antibiotiques de dernier recours

- Vis à vis des cocci à Gram positif
 - **daptomycine**
 - **glycopeptides** Particulièrement générateurs de résistances bactériennes
 - **linézolide, tédizolide**
- Vis à vis des bactéries à Gram négatif - colistine injectable
 - **Pénèmes** - particulièrement générateurs de résistances bactériennes
 - **phénicolés**
 - **tigécycline**
- Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif - **fosfomycine injectable**

Plan Écoantibio

Deux classes d'antibiotiques sont considérés comme critiques :

- Fluoroquinolones (Q2G)
- Céphalosporines de 3 et 4^{ème} génération

Le plan Ecoantibio prévoit clairement que ces antibiotiques ne doivent pas être prescrits aux animaux sauf cas de force majeure qui impose alors la réalisation d'un antibiogramme.

[Plan ecoantibio](#)

[Plan Ecoantibio2 \(2017-2021\)](#)

Des antibiotiques spécifiquement destinés aux animaux

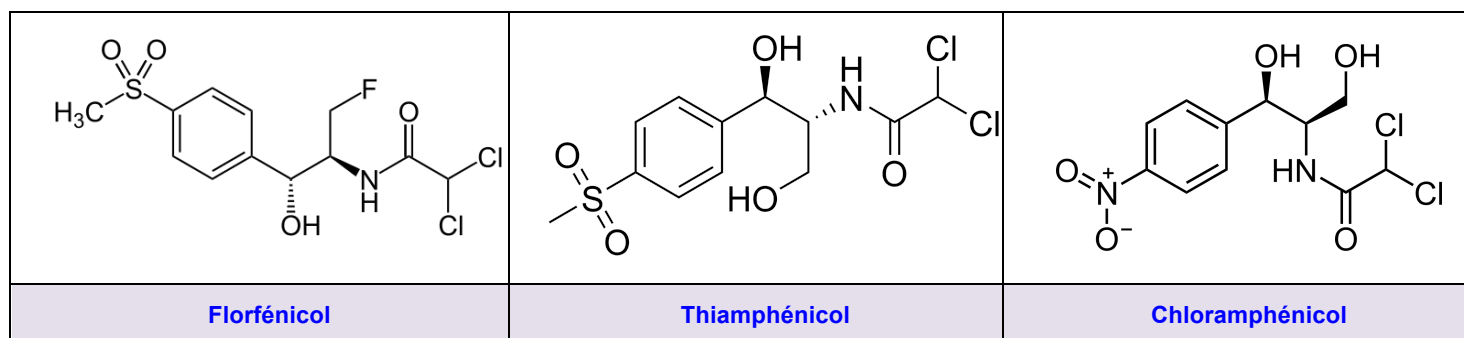
Colistine

Cet antibiotique est utilisé en médecine humaine mais très rarement. Il est par contre très fréquent en médecine vétérinaire.

Phénicolés

Florfenicol :

un nom inconnu... pour un dérivé du thiamphénicol, lui-même proche du chloramphénicol (très rarement utilisé en médecine humaine à cause d'effets secondaires rares mais graves).



(formules : Wikipedia)

Enrofloxacin, Marbofloxacin

Découvrons l'existence de quinolones de 3 et 4^{ème} génération... (https://en.wikipedia.org/wiki/Quinolone_antibiotic)

Q1G	Q2G	Q3G	Q4G
<ul style="list-style-type: none"> • Acide nalidixique, considéré comme la première quinolone avec réserve (structure proche...) • flumequine (Flubactin) (veterinary use) • oxolinic acid (Uroxin) • rosoxacin (Eradacil) 	<ul style="list-style-type: none"> • ciprofloxacin (Zoxan, Ciprobay, Cipro, Ciproxin)^{[78][80]} • fleroxacin (Megalone, Roquinol) • lomefloxacin (Maxaquin)^[78] • nadifloxacin (Acutim, Nadoxin, Nadixa) • norfloxacin (Lexinor, Noroxin, Quinabic, Janacin) • ofloxacin (Floxin, Oxaldin, Tarivid)^[78] • pefloxacin (Peflacin) • rufloxacin (Uroflox) 	<ul style="list-style-type: none"> • balofloxacin (Baloxin) • grepafloxacin (Raxar) • levofloxacin (Cravit, Levaquin)^{[78][80]} • pazufloxacin (Pasil, Pazucross) • sparfloxacin (Zagam)^{[78][81]} • temafloxacin (Omniflox) 	<ul style="list-style-type: none"> • clinafloxacin^[80] • gatifloxacin (Zigat, Tequin) (Zymar -opt.) (Tequin removed from clinical use)^[83] • moxifloxacin (Avelox, Vigamox)^[78] • sitafoxacin (Gracevit) • prulifloxacin (Quisnon)

Certaines quinolones sont d'usage uniquement vétérinaire :

Quinolones have been widely used in animal husbandry, and several agents have veterinary-specific applications.

- [danofloxacin](#) (Advocin, Advocid) (for veterinary use)
- [difloxacin](#) (Dicural, Vetequinon) (for veterinary use)
- [enrofloxacin](#) (Baytril) (for veterinary use)
- [ibafloxacin](#) (Ibaflin) (for veterinary use)
- [marbofloxacin](#) (Marbocyl, Zenequin) (for veterinary use)
- [orbifloxacin](#) (Orbax, Victas) (for veterinary use)
- [sarafloxacin](#) (Flozasol, Saraflox, Sarafin) (for veterinary use)

Autres antibiotiques utilisés uniquement pour l'animal

Céphalosporine de 3^{ème} génération : Ceftiofur

Céphalosporine de 4^{ème} génération : Cefquinome

Aminosides : Apramycine

Problèmes liés à certains antibiotiques

Colistine

La colistine est très utilisée en santé animale.

Un gène plasmidique *mrc1* a été découvert en Chine, porteur de résistance. Sa dissémination est importante, souvent liée à des BLSE et autres gènes de résistance. Toutefois le nombre de souches porteuses est relativement limité.

Des variants du gène sont apparus (*mrc2*, 3, 4, ...).

Le problème est que la colistine est un antibiotique de dernier recours en médecine humaine, non utilisé habituellement en raison de sa toxicité.

La détection de la résistance pose problème : la diffusion par disque n'est pas très fiable, le E-test n'est plus commercialisé. Sont utilisées la technique de mesure de la CMI en microplaque, ou un simple dépôt de 10 µL d'une solution de colistine à la surface de la gélose pour antibiogramme.

Voir : <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sistance-aux-antibiotiques-de-nouveaux-%C3%A9l%C3%A9ments-concernant-la-colistine>

Bilan de l'action contre l'antibiorésistance en santé animale

Le constat est clair : la quantité d'antibiotiques utilisés a fortement diminué depuis la mise en place du plan ECOANTIBIO.

Elle est notamment mesurée par la masse d'antibiotiques utilisée par an, passant de 1311 tonnes en 1999 à 530 tonnes en 2016.

Certains proposent des changements au niveau zootechnique, comme au Danemark : élevage plus extensif, amélioration des locaux... ce qui pose évidemment quelques problèmes économiques quant à la rentabilité des élevages. Mais on y constate une très faible prévalence des souches résistantes aux antibiotiques.

Il est difficile de comparer avec la consommation en médecine humaine, les paramètres n'étant pas les mêmes.

Étudier la pharmacodynamique en fonction du temps

Une chercheuse présente un système permettant de tester un antibiotique sur une souche in vitro en faisant varier la concentration de l'antibiotique dans le milieu de culture.

En effet, lors du traitement, la concentration n'est pas constante puisque les prises sont espacées, en particulier pour la voie orale. Il peut donc être intéressant de tester l'évolution de la sensibilité en fonction de la concentration un peu comme in vivo.

Répartition de l'antibiorésistance en Europe

L'Europe est divisée en Nord et Sud : la résistance est beaucoup plus importante au Sud qu'au Nord...

En médecine humaine, les données sont semblables...

Certains intervenants insistent pour préciser que la chaleur du Sud apporte un stress particulier qui peut expliquer une plus grande sensibilité des animaux aux maladies infectieuses.

Il semble que 50 % des *E. coli* isolés des volailles soient porteurs de BLSE...

Problème des effluents

Les effluents des égouts contiennent évidemment tous nos déchets et donc

- **Des médicaments ou leurs dérivés.** La toxicité importante des anticancéreux pose problème de même que les effets des contraceptifs oraux.
- Des **microorganismes commensaux ou pathogènes**, y compris des parasites (difficiles à qualifier de microorganismes pour les vers) ou leurs produits (larves, œufs), sauf si un traitement les a tués.

Il semble difficile de recueillir spécifiquement ces rejets...

Par contre, l'analyse des effets des traitements au niveau des stations d'épuration présente un réel intérêt. À Limoges notamment, des études ont été faites pour apprécier la diffusion de la multirésistance après le traitement.

Les techniques utilisées sont :

- Le séquençage à haut débit (NGS) en ciblant les intégrons de classe 1 permettant de détecter les cassettes de résistance aux aminosides ou aux bêtalactamines. La recherche porte sur le gène de l'intégrase.
- Le résistome global (ARG, EGM, intégrons) par une technique de PCR à haut débit fluide
- Le microbiome bactérien en ciblant le RNA 16S
- Les résidus d'antibiotiques de surfactants et de métaux lourds

Des bactéries aux noms exotiques...

Un certain nombre de bactéries sont retrouvées chez les animaux sans l'être chez les hommes...

Citons :

- *Trueperella* (chez les bovins, porcins) bactérie Gram = classé auparavant dans les *Actinomyces*.
- *Histophilus* (chez les bovins) anciennement *Hæmophilus somni*
- *Ornithobacterium rhinotracheale* (chez les dindes), flavobactérie
- *Riemerella anatipestifer* (chez les canards), connue précédemment sous les noms *Moraxella anatipestifer* - *Pasteurella anatipestifer* - *Pfeifferella anatipestifer*
- *Mannheimia* (chez les oiseaux) connue précédemment sous le nom de *Pasteurella haemolytica*
- *Bordetella bronchiseptica* (chez les lapins) connue aussi chez l'homme
- *Aeromonas salmonicida* (chez les poissons)

Le site <https://fr.wikivet.net/> peut être une source précieuse d'informations.