

Domaine Sciences, Technologies, Santé Mention Master Biologie-Santé

Parcours du Master 2 «De l'Animal à l'Homme : Analyse, maîtrise et gestion des risques sanitaires et nutritionnels »

Vers une analyse intégrée des données de surveillance de l'antibiorésistance et des usages d'antibiotiques chez l'homme et l'animal en France

Projet tutoré présenté le 10-01-2022

Par Laëtitia BUGEY, Rima DJEMA et Hajar CHABIH

Structure d'accueil : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex

Tuteur de stage : Lucie COLLINEAU et Claire CHAUVIN

Tuteur scientifique : Matthieu EVEILLARD

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux.....	6
REMERCIEMENTS	7
RESUMÉ	8
ABSTRACT	9
Abréviations.....	10
I. Antibiorésistance et consommation d’antibiotiques : définition et impact sur la santé publique	12
1. Importance de l’antibiorésistance dans le monde	12
2. Evolution de la consommation d’antibiotiques et mesures mises en place	13
II. Intérêt d’une démarche intégrée One –Health dans la surveillance de l’antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques	14
III. Exemples de démarches intégrées One-Health de la surveillance de l’antibiorésistance à l’échelle européenne ou canadienne : JIACRA et CIPARS	16
1. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance (JIACRA)	16
2. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance (CIPARS)	18
IV. La surveillance de l’antibiorésistance en France: progresser d’un système fragmenté vers une coopération à l’échelle nationale	18
1. Diversité des systèmes de surveillance en France	19
V. Des initiatives françaises vers plus d’intégration : PROMISE et le projet Integr-AMR	22
1. Travaux du Meta réseau PROMISE	22
2. Projet Integr-AMR	23
3. Objectifs du projet tutoré	23
Matériel et Méthodes.....	24

Résultats	31
I. Description des données reçues	31
II. Description de l'ensemble des dispositifs inclus dans l'étude	32
III. Surveillance de l'antibiorésistance	32
1. Couples bactéries-antibiotiques visés.....	33
IV. Surveillance de l'usage des antibiotiques.....	46
Discussion.....	50
I. Couverture spatiale.....	50
II. Couverture temporelle.....	51
1. Données de résistance.....	51
2. Données d'usage	52
III. Bactéries et populations visées	52
IV. Redondances / doublons.....	53
V. . Hétérogénéité des méthodes	53
VI. Comparaison avec JIACRA ou CIPARS	54
Recommandations.....	56
I. . Recommandations à court-terme.....	56
II. Recommandations à long-terme	56
Conclusion.....	58
Annexe :	59
Bibliographie	63

Liste des figures

Figure 1 : Modalités de transmission des gènes de résistance entre espèces bactériennes et entre les secteurs animal, humain et environnemental.....	15
Figure 2 : Organisation du recueil des données pour la production du JIACRA	16
Figure 3 : Aperçu schématique des associations potentielles entre la consommation d'antibiotique et la résistance aux antibiotiques chez les humains et les animaux destinés à l'alimentation (JIACRA III)	17
Figure 4 : Organisation du CIPARS	18
Figure 5 :Cartographie des programmes existants de surveillance de la résistance aux antibiotiques	22
Figure 6 :Méthode de collecte des données, projet JIACRA-like	25
Figure 7 :Répartition des populations cibles par dispositif de surveillance de la résistance des bactéries (AMR) et de la consommation d'antibiotiques (AMU) durant la période 2012 -2021.....	32
Figure 8 :Couverture temporelle des sous dispositifs du réseau métropolitain ONERBA de 2012 à 2021	37
Figure 9 : Couverture géographique <i>E. Coli</i> carba-R (2012-2021).....	38
Figure 10 : Couverture géographique <i>E. Coli</i> FQ-R (2012-2021).....	38
Figure 11 :Couverture géographique <i>E. Coli</i> amoxi-clav R (2012-2021)	38
Figure 12 :Couverture géographique <i>E. Coli</i> pan-sensible (2012-2021).....	38
Figure 13 : Couverture géographique <i>Staphylococcus aureus</i> SARM(2012-2021).....	39
Figure 14 :Couverture géographique <i>E. Coli</i> C3G- R (2012-2021)	39
Figure 15 : Couverture géographique <i>Staphylococcus aureus</i> C3G-R, carba-R, amoxi-clav –R du dispositif Résapath) (2012-2021).....	39
Figure 16 :Couverture géographique <i>Staphylococcus aureus</i> FQ- R(2012-2021).....	39
Figure 17 :Couverture géographique <i>Pseudomonas aeruginosa</i> carba-R(2012 – 2021).....	40
Figure 18 : Couverture géographique <i>Pseudomonas aeruginosa</i> FQ-R (2012 – 2021)	40
Figure 19 : Couverture géographique <i>Salmonella</i> spp. (2012 – 2021).....	40
Figure 20 : Couverture géographique <i>Pseudomonas aeruginosa</i> C3G-R(2012 – 2021).....	40
Figure 21 : Couverture géographique <i>Klebsellia pneumoniae</i> C3G-R (2012-2021).....	41
Figure 22 :Couverture géographique <i>Klebsellia pneumoniae</i> carba-R(2012-2021).....	41
Figure 23 :Couverture géographique <i>Klebsellia pneumoniae</i> amoxi-clav-R(2012-2021).....	41
Figure 24 : Couverture géographique <i>Klebsellia pneumoniae</i> FQ-R (2012-2021)	41
Figure 25 :Données de résistance chien du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)	43

Figure 26 : Données de résistance chat du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)	43
Figure 27 : Données de résistance porc du Résapath, France métropolitaine (2012-2021).....	44
Figure 28 : Données de résistance lapin du Résapath, France métropolitaine (2012-2021).....	44
Figure 29 : Données de résistance dinde du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)	45
Figure 30 : Données de résistance poulet issu du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)	45
Figure 31 : Données de résistance cheval du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)....	45
Figure 32 : Données de résistance bovin-adulte du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)	45
Figure 33 : Données secteur animal de DP One Health pour la Réunion de 2015 à 2020	46
Figure 34 : Couverture géographique du dispositif de surveillance Santé Publique France des données de consommation antibiotique en EHPAD, en France métropolitaine (2015-2021).....	47
Figure 35 : Couverture géographique du dispositif de surveillance Santé Publique France des données de consommation antibiotiques en EHPAD en France métropolitaine (2015-2021).....	47
Figure 36 : Couverture temporelle du dispositif de surveillance Santé Publique France des données de consommation antibiotiques en EHPAD en Outre-Mer (2015 -2021).....	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : Profils de résistance des espèces bactériennes et antibiotiques respectifs.....	26
Tableau 2 : Antibiotiques répertoriés dans le modèle de collecte et leurs codes ATC respectifs pour le secteur vétérinaire et humain	28
Tableau 3 : Populations cibles du modèle de collecte classés par secteur.....	29
Tableau 4 : Référentiels, seuils, unité de résistance des dispositifs inclus dans l'étude	33
Tableau 5 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>E.coli</i> par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France	34
Tableau 6 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>S. aureus</i> par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France.....	34
Tableau 7 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>Salmonella</i> spp. par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France	35
Tableau 8 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>K .pneumoniae</i> par réseau de surveillance de 2012-2021 en France.....	35
Tableau 9 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>C.jejuni</i> par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France	35
Tableau 10 : Distribution des profils de résistance de la bactérie <i>P.aeruginosa</i> par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France	36
Tableau 11 : Unité de consommation utilisée par les dispositifs inclus dans l'étude	47

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre projet tutoré et qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce rapport :

Nos encadrantes Claire Chauvin et Lucie Collineau, à qui nous ne saurons, à vrai dire, exprimer suffisamment notre reconnaissance, pour leur patience, leur grande pédagogie, leur compréhension et bienveillance .Vous nous avez prodigué de très bons conseils et des remarques pertinentes, en plus du fait d'avoir été toujours réceptive et disponible. Merci énormément pour votre soutien, votre aide précieuse et aussi votre temps. Pr. Frank Insignares, qui nous a offert l'appui moral, qui a été très enrichissant, tant sur le point professionnel que personnel.

Permettez-nous de vous témoigner notre respect et notre estime les plus sincères .

Nous tenons également à remercier Pr.Eveillard Matthieu, pour sa participation en tant que tuteur scientifique au projet.

Nous tenons à témoigner notre reconnaissance à toute l'équipe du projet PROMISE, pour leur accueil, leur intégration et leur sympathie.

RESUMÉ

La résistance aux antibiotiques est un grave problème de santé publique. Pour lutter contre ce phénomène, la communauté internationale et les instances gouvernementales appellent à la mise en place d'un système de surveillance intégré, baptisé "One Health", entre les secteurs humain, animal et environnemental. En France, il existe un grand nombre de système de surveillance, mais qui restent cependant très fragmentés et qui nécessitent une approche intégrée comme réalisée dans le JIACRA ou le CIPARS.

Ce travail a permis de comprendre l'organisation et le fonctionnement des différents réseaux français de surveillance, de centraliser les données de surveillance extraite par les différents acteurs du méta-réseau PROMISE et du projet JIACRA-like et d'émettre des recommandations pour une analyse intégrée des données.

Le réseau français contient un grand nombre d'acteurs impliqués dans la surveillance de la résistance (au total 9 dispositifs dans ce travail) ainsi que de l'usage des antibiotiques (6 dispositifs) couvrant une large population aussi bien animale qu'humaine. Les populations bactériennes, ainsi que les différents profils de résistance associés sont largement couverts par les dispositifs de surveillance, et présentent des données dans leur globalité complètes. Des limitations sont cependant à pointer, notamment avec la couverture spatiale et temporelle des dispositifs de surveillance. Certaines recommandations sur le court-terme ont été émis notamment sur les couples bactéries/antibiotiques à utiliser pour les analyses ainsi que la période temporelle et couverture géographique. Sur le long-terme, une standardisation et la sélection de certains dispositifs dans la fourniture des données seront à faire .

Mots clés : Surveillance, épidémiologie, résistance aux antibiotiques, usage des antibiotiques, cartographie, One Health

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a serious public health problem. To fight against this phenomenon, the international community and governmental bodies call for the implementation of an integrated surveillance system, called "One Health", between the human, animal and environmental sectors. In France, there is a large number of surveillance systems, but they are still very fragmented and require an integrated approach as carried out in JIACRA or CIPARS.

This work allowed to understand the organization and the functioning of the different French surveillance networks, to centralize the surveillance data extracted by the different actors of the PROMISE meta-network and the JIACRA-like project and to issue recommendations for an integrated data analysis.

The French network contains a large number of actors involved in resistance surveillance (a total of 9 facilities in this work) as well as antibiotic use (6 facilities) covering a large population both animal and human. The bacterial populations and the different associated resistance profiles are largely covered by the surveillance systems, and the data are complete in their entirety. However, there are some limitations, particularly with respect to the spatial and temporal coverage of the surveillance systems. Some recommendations on the short term have been made, in particular on the bacteria/antibiotic pairs to be used for the analyses, as well as the time period and geographical coverage. On the long term, a standardization and selection of some systems in the provision of data will be done.

Keywords: Surveillance, epidemiology, antibiotic resistance, antibiotic use, mapping, One Health

Abréviations

ALEA: Animal Level of Exposure to Antibiotics

AMC :Antimicrobial Consumption

AMEG : Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group

Amoxi-clav : Amoxicilline-acide clavulanique ,

Amoxi-clav-R : résistance à amoxicilline-acide clavulanique

AMR : Antibiorésistance

AMU : Antimicrobial usage,

AMR : Antimicrobial resistance

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ATB : Antibiotiques

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} Génération

C3G-R : Résistance aux Céphalosporines de troisième Génération

CAHI : Canadian Animal Health Institute

Carba-R : Résistance aux carbapénèmes

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CBP : Clinical Breakpoints (seuils cliniques)

CDC: Disease Control and Prevention

CIPARS: Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI: Concentration Minimal Inhibitrice

CNR : Centres Nationaux de Référence

DDD : Defined Daily Doses

EARS-net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

ECOFF : Epidemiological Cut-Off values (seuils épidémiologiques)

EFSA : European Food Safety Authority

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

ES : Etablissements de Santé (=hopitaux)

ESAC-net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

ESVAC: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FAO: Food and Agriculture Organization

FQ-R: Résistance aux Fluoroquinolones

FWD-net: Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network

ICSA : Institut canadien de la Santé Animale

IDELE : Institut De L'Elevage

INAPORC : Interprofession nationale porcine

ITAVI : Institut Technique de l'Aviculture

JIACRA : Joint InteragencyAntimicrobial Consumption and Resistance

LNR : Laboratoires Nationaux de Référence

Nb : Nombre

NML : Laboratoire National de Microbiologie de l'Agence de la Santé

OIE : Organisation mondiale de la Santé Animale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

PHAC: Public Health Agency of Canada

PPHL : Provincial Public Health Laboratories

PPR-AMR : Programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance

REPIAS PRIMO : Prévention et contrôle de l'infection en établissements médico-sociaux et en soin de ville

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé

Tmp-sulfa : Sulfamide + Triméthoprine

UE : Union Européenne

DROM : Départements et Régions d'Outre-Mer

I. Antibiorésistance et consommation d'antibiotiques : définition et impact sur la santé publique

1. Importance de l'antibiorésistance dans le monde

L'antibiorésistance représente un problème majeur et menace aujourd'hui la santé publique mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Les systèmes de santé sont confrontés à un nombre important d'infections telles que la pneumonie, la tuberculose ou la salmonellose qui deviennent de plus en plus difficiles à traiter. Les bactéries ont naturellement développé des mécanismes de résistance aux antibiotiques mais le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal accélère le processus. Ce phénomène peut conduire à la difficulté, voire à l'impossibilité de traiter certaines pathologies(1).

La résistance peut provenir de l'acquisition de nouveaux gènes de résistance par transfert vertical (à la descendance) ou horizontal (transfert d'une bactérie à une autre). Le plasmide est reconnu comme le mode de transmission horizontal le plus efficace, aboutissant à des phénotypes de résistance divers entre espèces bactériennes (représente 80% des résistances acquises)(2). Il est important de noter que d'autres modes de transmission peuvent être à l'origine de l'acquisition de la résistance aux antibiotiques.

A l'échelle mondiale, le poids de l'antibiorésistance est en constante augmentation. Le nombre de décès attribuables à l'antibiorésistance dans le monde en 2019 a été estimé à 1,27 million (3). En France, 125 000 infections par an sont liées à des bactéries multirésistantes avec 5 500 décès par an imputables à des infections multirésistantes. Par ailleurs, les coûts directs et indirects dans le secteur humain engendrés par l'antibiorésistance dans l'Union Européenne ont été estimés à 1,5 milliard d'euros par an(4). Chez les animaux, la présence de bactéries résistantes représente un risque pour la santé animale (échecs de traitements des animaux malades par exemple) et pour la santé humaine (transmission par contact direct avec les animaux porteurs ou via la consommation de produits animaux) (5).

En 2015, à l'échelle internationale, l'OMS a lancé un plan mondial de lutte contre l'antibiorésistance, approuvé par l'OMSA (anciennement OIE) ainsi que la FAO. L'objectif majeur de ce plan consiste à maintenir l'efficacité des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. Cette action repose sur le concept « One Health », qui a pour pilier principal de structurer de manière intégrée les activités de surveillance et de collecte des données des différents pays(6). Chaque système de surveillance, aussi bien dans le secteur vétérinaire qu'humain, repose sur des méthodologies bien

définies (référentiel, seuil utilisé ...), reconnues ou accréditées par des institutions, qui peuvent différer selon les zones géographiques. Ces systèmes, par ailleurs, prennent en compte certains couples bactéries et profils de résistance associés ainsi que certains antibiotiques particulièrement surveillés dans le monde et en Europe.

2. Evolution de la consommation d'antibiotiques et mesures mises en place

L'usage des antibiotiques est reconnu comme le principal facteur de sélection des bactéries résistantes. En 2021, 61,825 tonnes d'antibiotiques ont été vendues pour la consommation humaine et animale dans 31 pays européens(4). A l'échelle internationale, la consommation mondiale d'antibiotiques en élevage a été estimée à 63 151 (\pm 1 560) tonnes en 2010 dont 23% a été attribuée à la Chine, 13% aux États-Unis, 9% au Brésil et 3% à l'Inde(7). En élevage, les antibiotiques sont utilisés en élevage à but prophylactique, thérapeutique et métagylactique (8). Ils furent également préconisés dans les années 1950 en tant que promoteurs de croissance. De petites quantités subthérapeutiques d'antibiotiques administrées à des animaux sains pouvaient avoir un effet positif sur la croissance chez les volailles, des porcs et les bovins de boucherie.(9) Ces traitements continus utilisés à faible dose créaient des pressions sélectives idéales pour la sélection et diffusion de souches résistantes. En 2006, l'usage d'antibiotiques en tant que promoteurs de croissance a été interdit en Europe par la réglementation.

A l'heure actuelle, une grande variété de classes d'antibiotiques est utilisée en médecine humaine et vétérinaire, avec des posologies et voies d'administration différentes. Cet arsenal thérapeutique d'antibiotiques est commun à l'homme et l'animal. Cependant, face à la menace grandissante que représente l'antibiorésistance, les institutions internationales (OMS) ou européennes avec notamment l'Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG), appartenant à l'EMA, ont décidé de catégoriser les antibiotiques en fonction des conséquences potentielles que peuvent avoir les résistances sur la santé publique (10). Cette classification permet de guider également les vétérinaires dans leurs choix de prescriptions. Les antibiotiques considérés comme critiques pour la santé humaine tels que les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^e et 4^e génération, et constituant une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme, sont restreints en usage vétérinaire(10). Ces derniers sont par ailleurs beaucoup plus surveillés que d'autres classes d'antibiotiques.

A l'échelle française, des mesures ont également été appliquées, comme le plan pluriannuel national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, aussi appelé plan ECOANTIBIO établi en 2012. Ce dernier avait pour objectif une diminution de 25% en 5 ans de

l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, avec des efforts particuliers sur les antibiotiques critiques (11). Le nouveau plan ECOANTIBIO 2, débuté en 2017 jusqu'en 2022, permet de maintenir cette tendance à la baisse. Quant au secteur humain, une stratégie nationale de prévention des infections de l'antibiorésistance débutée en 2022 jusqu'en 2025 et composée de 40 actions réparties en 13 mesures ; vise à maîtriser l'antibiorésistance ainsi qu'à encourager les professionnels de santé à un bon usage des antibiotiques. Ce plan a été inscrit dans la feuille de route interministérielle en 2016 et se poursuit dans la continuité du programme national d'actions pour la prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) de 2015(12).

II. Intérêt d'une démarche intégrée One –Health dans la surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques

Les bactéries résistantes et les gènes de résistance peuvent se transmettre entre les espèces animales, humaine ainsi que l'environnement par plusieurs voies de transmission. Par le biais d'un contact étroit avec des animaux colonisés ou infectés, les vétérinaires et les travailleurs agricoles peuvent être directement infectés ou colonisés par ces bactéries résistantes. Cette transmission peut constituer une menace pour la santé de la population car les travailleurs agricoles et leur famille constituent une voie d'entrée des gènes de résistance dans la communauté. Ces bactéries, ou les gènes qu'elles portent, peuvent également être détectées dans la poussière des fermes, dans les eaux souterraines et dans les effluents d'élevage épandus sur les sols des cultures, contribuant ainsi à favoriser leur dissémination dans l'environnement ou dans les autres secteurs (voir figure 1 inspirée de (5)).

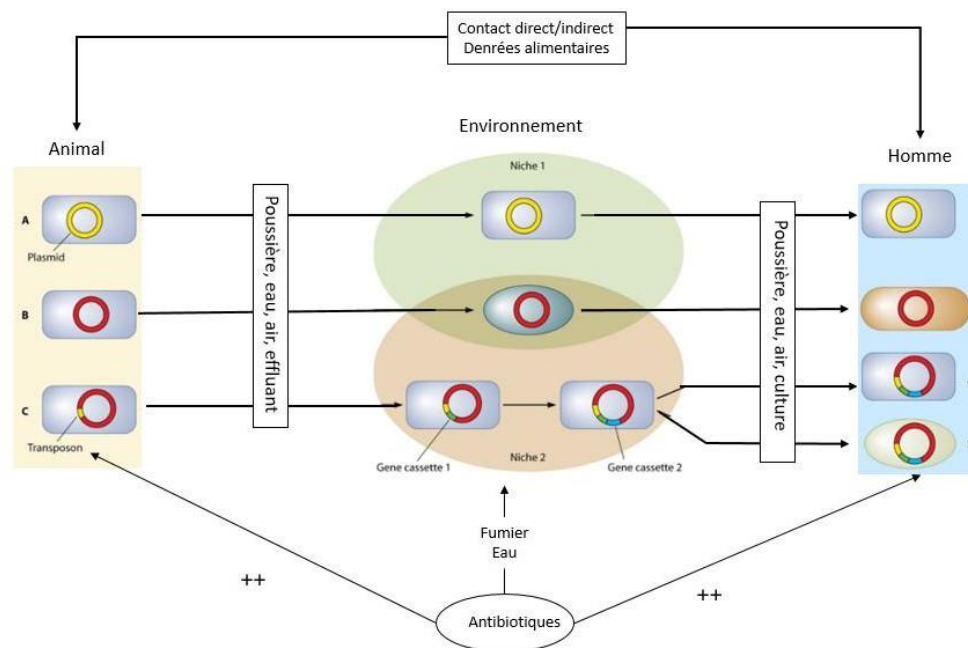


Figure 1 : Modalités de transmission des gènes de résistance entre espèces bactériennes et entre les secteurs animal, humain et environnemental (inspiré de (5))

Ces différents réservoirs subissent une pression sélective issue de l'usage des antibiotiques, renforçant la résistance et l'échange des gènes entre espèces bactériennes(5).

De nombreuses publications scientifiques ont mis en avant la présence de ces échanges entre le secteur animal et humain ainsi que la nécessité d'une démarche One Health dans la lutte contre l'antibiorésistance. Le suivi réalisé par Hummel et al. sur la propagation de la résistance à la nourseothricine (un antibiotique de la famille des streptogramines), rapporté en 1986 en est un exemple. En Allemagne, cet antibiotique était utilisé uniquement pour stimuler la croissance des porcs. Après deux ans d'utilisation, une résistance portée par des plasmides est apparue chez *E. coli*, non seulement chez les porcs traités (33 %), mais aussi dans le fumier, l'eau de rivière, les aliments et la flore intestinale des employés de ferme (18 %), des membres de leur famille (17 %) et des patients ambulatoires sains (16 %) et, surtout, dans 1 % des infections des voies urinaires(13). Cette étude démontre que les réservoirs potentiels de ces bactéries sont multiples, dispersés entre les trois sphères One Health, d'où l'intérêt d'une démarche intégrée pour les cartographier et suivre leur évolution. Il est également important de mentionner qu'avec le processus de mondialisation, cette évolution aboutira inévitablement à une augmentation mondiale de la prévalence de l'antibiorésistance par le biais des réseaux de commerce et de transport.

Les différents systèmes de surveillance existants reconnaissent la complexité de cette dissémination entre les 3 sphères « One-Health » et la nécessité de cette approche intégrée. A l'échelle

européenne et canadienne, ce type d'approche « One-Health » a déjà été mis en place dans la surveillance de l'antibiorésistance ; nous présentons ici à titre d'exemple le JIACRA et le CIPARS.

III. Exemples de démarches intégrées One-Health de la surveillance de l'antibiorésistance à l'échelle européenne ou canadienne : JIACRA et CIPARS

1. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance (JIACRA)

La lutte contre l'antibiorésistance fait l'objet depuis 2011, d'un engagement fort des agences européennes. En 2013, un groupe de travail composé de trois agences (EFSA, ECDC, EMA) voit le jour et travaille ensemble à l'élaboration d'un rapport sur une analyse intégrée des données de surveillance européenne de la consommation et de la résistance aux antibiotiques chez l'homme et l'animal, permettant d'évaluer d'éventuelles associations statistiques entre le niveau d'antibiorésistance et la consommation entre les deux secteurs(14).

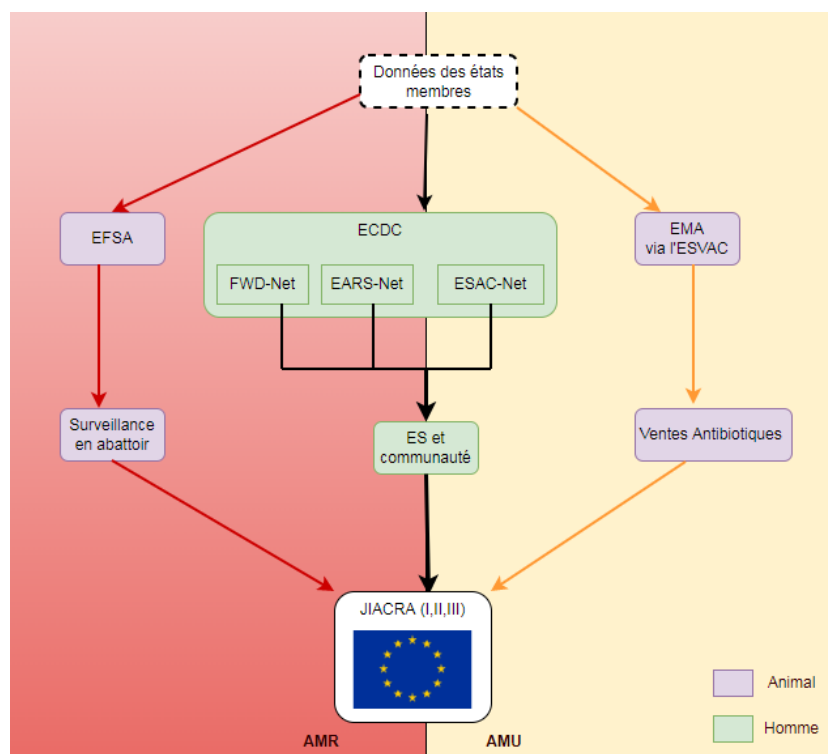


Figure 2 : Organisation du recueil des données pour la production du JIACRA

Le système de surveillance européen est composé de peu de dispositifs mais qui sont harmonisés sur la surveillance de l'antibiorésistance et de l'usage des antibiotiques dans l'union européenne. Les trois agences en charge de ces dispositifs sont spécialisées dans la surveillance du secteur vétérinaire ou humain mais démontrent une forte coopération avec la création du rapport conjoint JIACRA.

Depuis 2011, trois rapports du JIACRA ont été produits. Ces trois JIACRA successifs, représentant chacun les données de surveillance sur une période de 3 ans, mettent en avant l'association entre l'usage de certaines classes d'antibiotiques et le niveau de résistance de souches bactériennes à ces antibiotiques(18). A titre d'exemple, le JIACRA III a montré une association statistique positive entre les niveaux de résistances de *C. jejuni* aux fluoroquinolones chez l'homme et les volailles, la résistance chez les volailles étant elle-même associée à l'utilisation des fluoroquinolones chez les volailles. En revanche, la résistance aux céphalosporines de 3ème et 4ème génération des *E.coli* chez l'homme est associée à l'usage de ces molécules dans le même secteur, et non pas à l'usage ou à la résistance chez l'animal (figure 3).

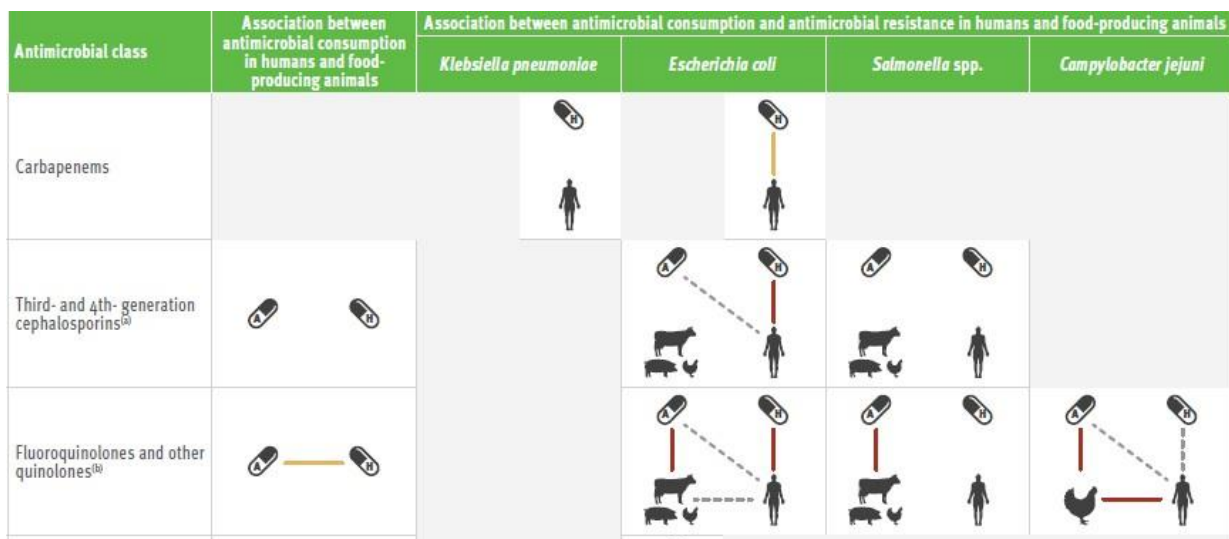


Figure 3 : Aperçu schématique des associations potentielles entre la consommation d'antibiotique et la résistance aux antibiotiques chez les humains et les animaux destinés à l'alimentation (JIACRA III)

2. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance (CIPARS)

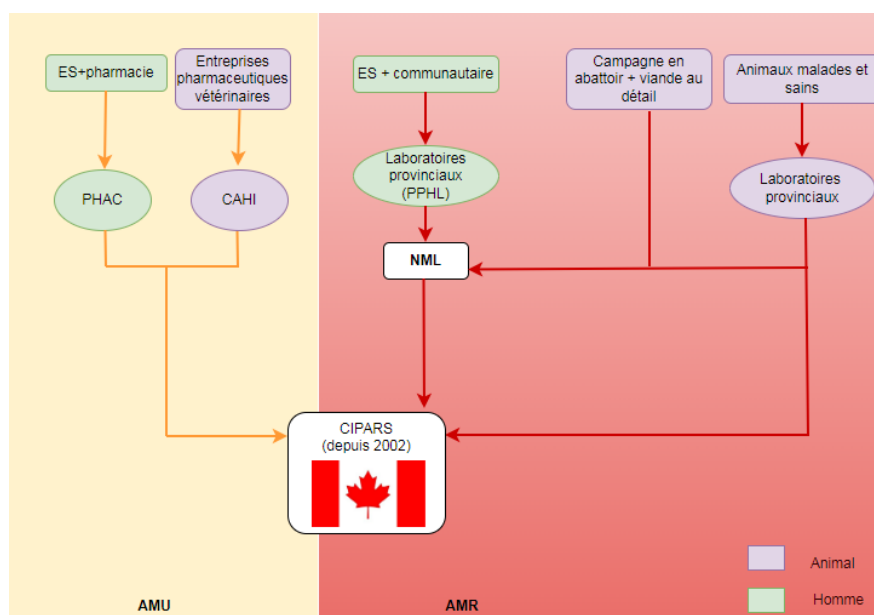


Figure 4 : Organisation du CIPARS

Le CIPARS, tout comme le JIACRA, est également un bon exemple de surveillance intégrée entre secteurs. En effet, le but de ce rapport est de recueillir, analyser et communiquer les tendances en matière de consommation et de résistance aux antibiotiques en santé humaine, en élevage et dans la viande vendue au détail au Canada (voir figure 4). Ce réseau surveille notamment les bactéries d'origine entérique (ex : *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*) qui peuvent être transmises entre les secteurs humain et animal. (15). Ce programme national est coordonné par le Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique et le Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé (NML) publique du Canada.

Les résultats du Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ont prouvé de fortes corrélations entre certaines résistances et l'usage d'antibiotiques en santé humaine et animale. Par exemple, il décrit une forte corrélation entre les *Salmonella enterica* serovar Heidelberg résistantes au ceftiofur isolées du poulet vendu au détail et l'incidence des infections à *Salmonella* serovar Heidelberg résistantes au ceftiofur chez les humains à travers le Canada(16).

IV. La surveillance de l'antibiorésistance en France: progresser d'un système fragmenté vers une coopération à l'échelle nationale

Les principaux dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance et de l'usage des antibiotiques seront ci-après présentés. Les annexes 3 et 4 résument leurs caractéristiques pour faciliter la lecture des sections ultérieures du rapport et la figure n°5 présente de manière schématique l'ensemble de tous les dispositifs de surveillance existant en France .

1. Diversité des systèmes de surveillance en France

La surveillance de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance **en France** est active et passive dans les deux secteurs. Une surveillance est nommée comme étant passive lorsqu'elle est évènementielle et dépend de la transmission des données des acteurs de terrain tels que des laboratoires volontaires. Les prélèvements réalisés sur les patients sont uniquement à visée diagnostique. Une surveillance active, quant à elle, est basée sur l'acquisition des données par des actions programmées.

a. Surveillance de la résistance en médecine humaine et vétérinaire

La surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques dans le secteur humain en France est uniquement passive et cible les établissements hospitaliers, le secteur communautaire et les EHPAD (adossé ou non à un ES).

En milieu hospitalier, la surveillance était effectuée historiquement par les réseaux ATB-Raisin, BMR-Raisin et l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA)(17). REA-REZO vise la surveillance de l'antibiorésistance en réanimation(18). Le rôle d'ATB-Raisin et BMR-Raisin a été délégué en 2018 à la mission nationale SPARES (Surveillance et **Pr**évention de l'**Antibio**Résistance en **E**tablissement de **S**anté), créée dans le cadre du programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias 2015) et de la feuille de route interministérielle de lutte contre l'antibiorésistance (17).

Les dispositifs de surveillance de la résistance en **médecine communautaire**, incluant les EHPAD et les patients en ville, reposent aussi sur une surveillance passive. L'un des dispositifs responsables était MedQual-ville, dispositif régional remplacé en 2018 par la mission nationale PRIMO(19). Certains laboratoires nationaux, fixé par l'arrêté du 7 mars 2017, sont désignés comme des laboratoires de références et ont pour mission, l'expertise, le contrôle et la collection des souches bactériennes résistantes. Ces centres nationaux de référence (CNR) ont un domaine d'expertise

spécifique à une espèce bactérienne ou ont une expertise transversale sur l'antibiorésistance (CNR de la résistance) (20) (21).

Dans le secteur vétérinaire, la surveillance vise en particulier les animaux de rente. Une surveillance i) active est réalisée à l'abattoir et à la distribution, mais ii) également passive à la ferme dans le cas des animaux malades symptomatiques. Cette surveillance permet d'avoir une vision globale de l'antibiorésistance à des points clés de la chaîne alimentaire, c'est-à-dire de la ferme à la distribution. Une surveillance active des salmonelles est également effectuée sur les volailles (en ponte ou de chair) et repose sur des prélèvements pour analyse bactériologique réalisés périodiquement dans les élevages ou les couvoirs par les vétérinaires sanitaires ou d'autre délégués. Ce programme a été lancé depuis 2015(22).

La surveillance des bactéries dans les **denrées animales en France** s'inscrit dans la continuité du plan d'action européen contre la résistance aux antibiotiques, et entre dans le cadre de la directive 2003/99/CE rendant obligatoire la surveillance de la résistance antimicrobienne des agents zoonotiques. Les organismes français désignés pour fournir l'expertise adéquate des souches bactériennes isolées en abattoir sont les Laboratoire nationaux de référence basés à l'ANSES. La mise en œuvre de la surveillance concernant l'antibiorésistance en Europe repose sur la décision 2020/1729/UE et cible spécifiquement les espèces bactériennes *Salmonella* spp.; *Campylobacter* (*C. jejuni* et *C. coli*), *E. coli* et certains *Enterococcus* (23). La surveillance est active et repose sur des campagnes d'échantillonnage en abattoir et au détail. Ces dernières portent sur les poulets de chair, les dindes, les porcs charcutiers et les bovins de moins d'un an. La surveillance est alternée, les filières de boucherie les années impaires et volailles les années paires.

Le suivi de l'antibiorésistance, comme évoqué précédemment repose également sur la surveillance passive des isolats issus des animaux malades symptomatiques. Animé par deux laboratoires de l'Anses (Laboratoire de Lyon et Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort), le Résapath surveille la résistance chez les animaux d'élevage et les animaux domestiques depuis 1982. Le Résapath est une supra-structure comptant 101 laboratoires vétérinaires volontaires, couvrant 99 départements. En effet, seule la surveillance en abattoir est obligatoire en Europe et non sur les animaux déclarés malades(24).

b. Surveillance de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire

En **santé humaine**, le suivi de la consommation d'antibiotiques est réalisé en ville, en EHPAD et auprès des établissements hospitaliers. L'organisme responsable du secteur communautaire et EHPAD est Santé publique France. Quant au secteur hospitalier, il s'agit de la mission SPARES qui est chargé de la surveillance depuis 2018(17). La surveillance en milieu hospitalier comprend les données des établissements ayant une activité de chirurgie, médecine, réanimation, pédiatrie, gynécologie, soins de suite et de réadaptation (adultes),soins de longue durée (adultes), psychiatrie (adultes), et EHPAD adossés aux ES

L'usage des antibiotiques dans **le secteur vétérinaire**, est suivi par plusieurs dispositifs. Les volumes de ventes sont enregistrés directement par l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (Anses- ANMV) auprès des industries pharmaceutiques, assortis d'une estimation par secteur (bovin, caprin...). Le suivi est basé sur les déclarations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché conformément aux dispositions de l'article L. 5141-14-1 du Code de la santé publique(25). Des données d'usage sont par ailleurs issues de plusieurs observatoires pilotés par les instituts techniques (ITAVI, IDELE, INAPORC) et réalisant une collecte de données auprès des éleveurs de volailles, veaux de boucherie et porcs.

In fine, ces différents dispositifs couvrent un large domaine de surveillance de la résistance et de la consommation des antibiotiques, mais travaillent tous indépendamment les uns des autres. En effet, les travaux de cartographie réalisés dans le cadre du projet Surv1Health (2020 – 2023), financement Ecoantibio2) démontrent un système de surveillance français très complexe (48 programmes de surveillance) et fragmenté(26). Une collaboration de ces différents réseaux est essentielle dans la perspective de créer une surveillance intégrée « One-Health ». Pour cela, en 2021, des initiatives françaises ont été mises en place, d'une part avec le méta-réseau PROMISE mais également avec le projet Integr-AMR dont l'objectif est de tester la faisabilité d'un rapport JIACRA-like à l'échelle française .

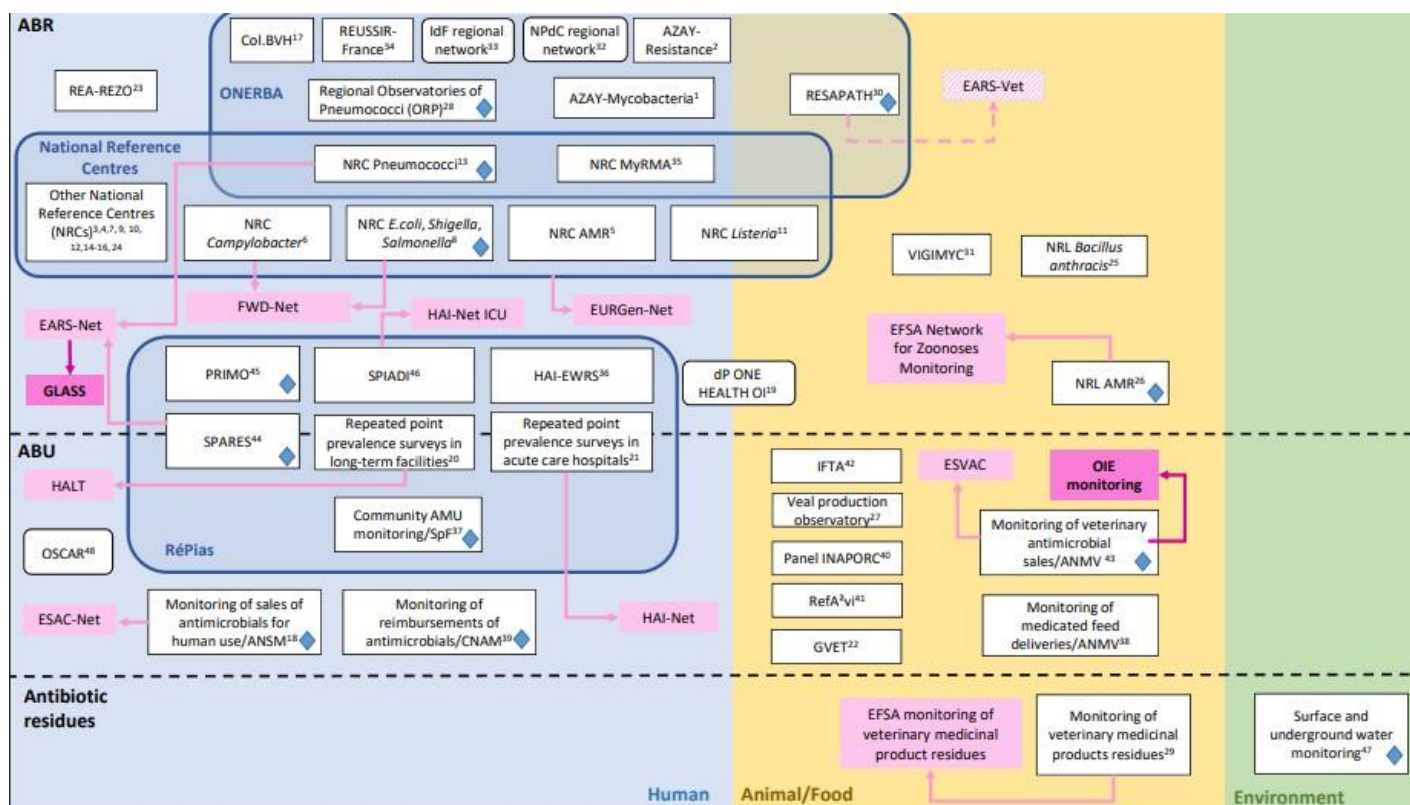


Figure 5 : Cartographie des programmes existants de surveillance de la résistance aux antibiotiques(30)

V. Des initiatives françaises vers plus d'intégration : PROMISE et le projet Integr-AMR

1. Travaux du Meta réseau PROMISE

L'établissement d'un réseau avec une perspective One Health en France a été lancé en 2021 : il s'agit du méta-réseau PROMISE financé par le programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance (PPR-AMR) et piloté par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Il s'agit d'un méta-réseau regroupant un ensemble d'acteurs professionnels engagés dans la lutte contre l'antibiorésistance en santé humaine, animale ou dans l'environnement. Ce méta-réseau a pour but de favoriser les synergies par la création d'une communauté "One Health" permettant aux réseaux/équipes académiques de partager les meilleures pratiques et leurs expertises, et de coordonner leur action.

Les principaux acteurs impliqués dans PROMISE sont constitués de 21 réseaux professionnels existants et 42 unités de recherche universitaire actifs dans les 3 sphères One-Health, répartis dans toute la France (cf schéma en annexe 1). Les actions reposent sur 4 axes transdisciplinaires et

multisectoriels et ont pour objectif, le renforcement de la coopération en termes de surveillance de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance, et cela pour les 3 secteurs (homme, animal, et environnement). Le réseau ambitionne également la création d'un entrepôt de données regroupant les données issues des 3 secteurs qui pourra être accessible à tout professionnel souhaitant consulter les indicateurs de consommation et de résistance. L'objectif est une meilleure compréhension du risque épidémique et le renforcement des connaissances et compétences des professionnels des réseaux existants. Ce réseau a également pour objectif de faciliter la structuration de la surveillance dans le secteur environnemental (AMR-Env), qui collaborera avec les réseaux existants.

Par cette collaboration trans-sectorielle et le partage des meilleures pratiques, expertises, et méthodologies des acteurs participants, PROMISE servira également d'incubateur pour l'émergence de projets et travaux. En effet, à travers des échanges ouverts entre différents professionnels, il permettra de construire de nouvelles collaborations entre les différentes communautés scientifiques et de proposer des formations et la vulgarisation, dans le but de renforcer les pratiques One Health et de sensibiliser au problème de l'antibiorésistance(27).

2. Projet Integr-AMR

Au vu de l'expérience et de la contribution de l'Anses à la réalisation du rapport inter-agences européen JIACRA, il est apparu intéressant de réaliser un rapport français ayant une approche intégrée du même type que le JIACRA ou le CIPARS. Ce dernier aurait pour bénéfice de valoriser et exploiter au mieux les données issues des systèmes de surveillance français, passant par la cartographie et l'analyse des associations dans le temps entre consommations et antibiorésistance des deux secteurs One- Health (humain et vétérinaire). C'est dans cette perspective que le projet IntegrAMR, financé par l'AMI Transversalité de l'Anses et soutenu par le meta-réseau PROMISE, a vu le jour. Il a pour objectif d'explorer la faisabilité d'un rapport conjoint du type JIACRA-like reposant sur les données françaises de résistance et de consommation d'antibiotiques chez l'homme et l'animal, ces données étant plus riches et détaillées que celles transmises à l'UE et contribuant aujourd'hui aux rapports JIACRA européens.

3. Objectifs du projet tutoré

Dans le cadre du projet Integr-AMR et en s'appuyant sur le méta-réseau PROMISE dont l'Anses est partenaire, les objectifs de ce projet tutoré étaient les suivants :

- i) explorer et comprendre l'organisation et le fonctionnement des différents réseaux français de surveillance pouvant fournir des données et contribuer à une analyse intégrée de type JIACRA-like en France (population couverte, seuil, méthode de collecte, indicateurs utilisés...) ;
- ii) collecter et centraliser les données disponibles de la part des réseaux français partenaires du méta- réseau PROMISE ou extérieurs, à partir d'un modèle de collecte prédéfini (17 variables d'intérêt) sur la période 2012-2021 (10 ans), et à différentes échelles spatiales (région, pays) ;
- iii) à partir de l'expérience acquise au cours de ce recueil, formuler des propositions pour l'analyse statistique ultérieure des données en vue d'une analyse intégrée de type JIACRA-like (couples bactéries-antibiotiques d'intérêt, échelle d'analyse, granulométrie, etc).

Matériel et Méthodes

L'identification des dispositifs inclus dans l'étude a reposé en premier lieu sur les travaux de cartographie du projet Ecoantibio2 Surv1Health piloté par l'Anses. Ce dernier, a mis en lumière que le système français de surveillance de l'antibiorésistance, de consommation d'antibiotiques englobe un grand nombre de dispositifs de surveillance (soit 48 au total dans les trois secteurs humain/animal/environnemental). Les partenaires du réseau PROMISE ont permis de trier et sélectionner les dispositifs utiles à une analyse intégrée de type JIACRA-like

Un modèle de collecte des données a été élaboré dans Excel dans le but de recueillir et de comparer les données concernant l'antibiorésistance et la consommation des antibiotiques, en santé animale et humaine. Le secteur environnemental n'a pas été inclus à ce stade, ce secteur ne produisant pas encore de données de surveillance.

Le diagramme présenté dans la figure 6, schématise la démarche et les indicateurs pris en compte dans le modèle de collecte.

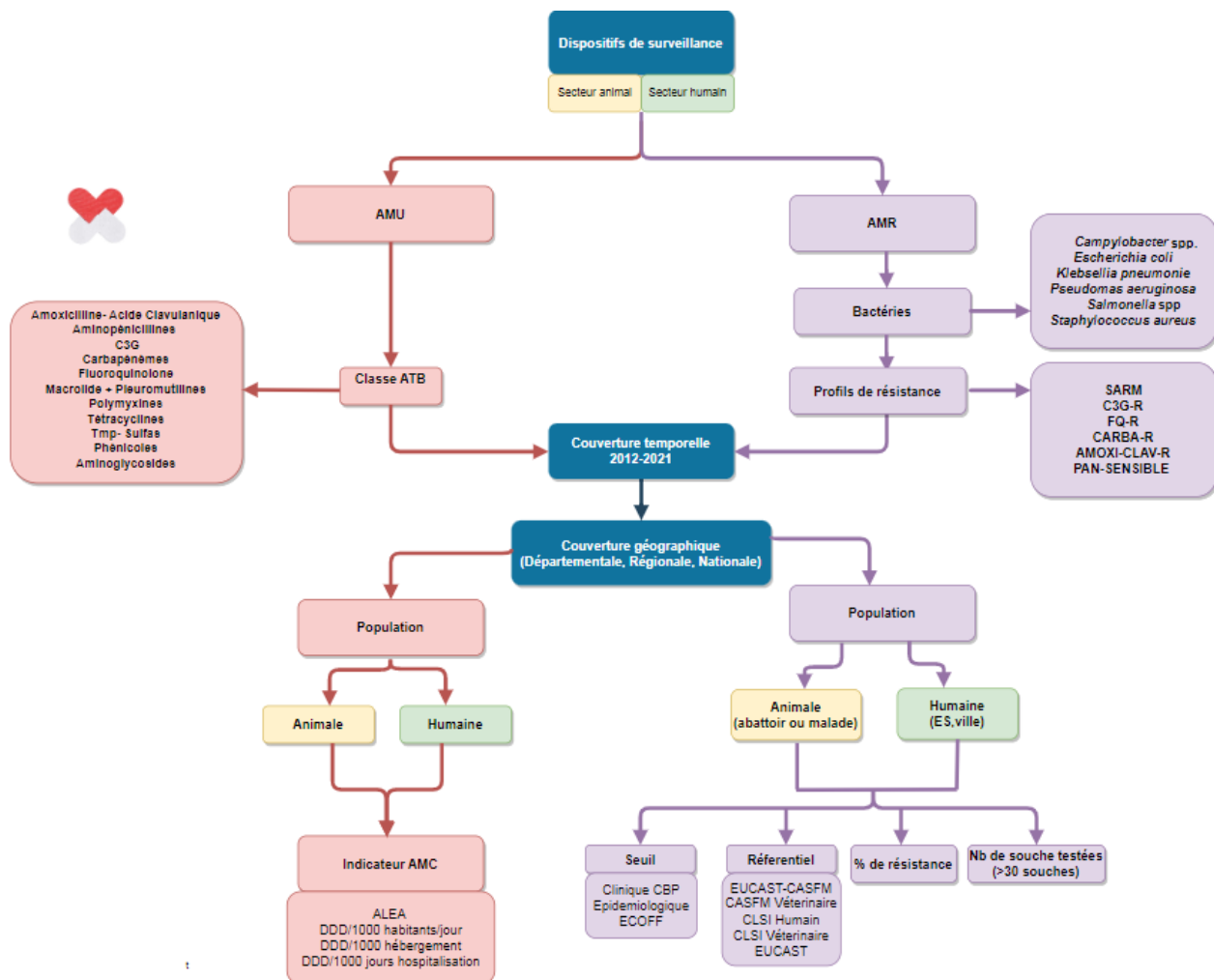


Figure 6 :Méthode de collecte des données, projet JIACRA-like

Les dispositifs inclus dans la surveillance de la résistance des bactéries (au total 7 dispositifs) ont été choisis en prenant en compte ceux pouvant fournir des données relatives aux bactéries considérées comme prioritaires en santé publique humaine et vétérinaire et incluses dans l'étude

Vétérinaire : Résapath (animaux malades), LNR (abattoir)

Humain : ONERBA, SPARES, PRIMO, REA-REZO, CNR campylobacter et salmonelle

Quant à la consommation des antibiotiques (6 dispositifs), les organismes nationaux tels que l'ANMV pour le secteur vétérinaire et Santé Publique France et SPARES ont été retenus L'ITAVI, INAPORC, IDELE (respectivement pour les volailles, porcs et veaux) ont également été inclus dans l'étude.

Les bactéries qui ont été sélectionnées dans le modèle de collecte sont les bactéries considérées comme les plus préoccupantes et présentes en France (couples bactéries antibiotiques préconisés par les 3 agences européennes), et pour lesquelles une transmission existe entre l'homme et l'animal. Les espèces bactériennes choisies sont les *Campylobacter*, les salmonelles, les *E.coli*, les staphylocoques.

Associés à ces bactéries, six profils de résistance d'intérêt pour l'étude ont été sélectionnés, ayant une préoccupation ou intérêt biologique partagé (voir tableau 1). Les souches d'*E.coli* pan-sensibles (phénotype 'sauvage', caractérisé par une absence de résistance acquise aux familles testées) sont un indicateur utile de la pression sélective liée aux usages d'antibiotiques chez l'homme et l'animal.

Tableau 1 : Profils de résistance des espèces bactériennes et antibiotiques respectifs

Profil de résistance	Antibiotiques testés associés
Staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM)	cefoxitine ou oxacilline
Résistant aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	cefotaxime ou ceftazidime ou ceftiofur ou ceftriaxone ou cefoperazone ou ceftiofur
Résistant aux fluoroquinolones	ciprofloxacine ou enrofloxacin ou levofloxacine ou marbofloxacine ou moxifloxacine ou norfloxacine ou ofloxacine
Résistant aux carbapénèmes	ertapénème ou imipénème ou méropénème
Résistant à l'amoxicilline-acide clavulanique	amoxicilline-acide clavulanique
Pan-sensible (souches 'sauvages')	Sensibilité aux aminopénicillines (amoxicilline ou ampicilline) + C3G (cefotaxime ou ceftazidime ou ceftiofur ou ceftriaxone ou cefoperazone ou ceftiofur) + fluoroquinolones (ciprofloxacine ou enrofloxacin ou levofloxacine ou marbofloxacine ou moxifloxacine ou norfloxacine ou ofloxacine) + aminoglycosides (gentamycine ou tobramycine ou amikacine) + sulfamides (sulfaméthoxazole/triméthoprimés)

Les résultats de collecte sont basés sur les données de la période de 2012 à 2021. Cette couverture temporelle est considérée comme un bon compromis entre durée suffisante pour avoir une

vision globale de l'évolution de l'antibiorésistance et de la consommation en France, et disponibilité des informations.

La couverture géographique a été définie à plusieurs échelles, dans l'objectif d'avoir la granulométrie la plus fine possible. Pour cela, il a été choisi l'échelle départementale, régionale, ou nationale.

Les seuils d'interprétation des antibiogrammes permettant de catégoriser les bactéries comme résistantes, intermédiaires ou sensibles à un antibiotique, varient selon les dispositifs. Deux types de seuils sont utilisés par les réseaux de surveillance, soit des seuils cliniques ou clinical breakpoints (CBP), soit des seuils épidémiologiques ou ECOFFs (cas de la surveillance des animaux sains en abattoir).

La catégorisation des souches intermédiaires ou sensibles à forte posologie étant différente selon les dispositifs de surveillance, il a été nécessaire de s'informer auprès des acteurs pilotant chaque dispositif.

Encadré 1 :

- Seuil clinique (CBP, clinical breakpoint) : se réfère à la concentration d'antibiotique utilisée pour définir si une infection par une souche/isolat peut entraîner une forte probabilité de succès thérapeutique ou inversement faible chez un patient.
- Le seuil épidémiologique (ECOFF) permet de distinguer deux populations et de les classer en catégorie « sauvage » (sensible) ou « non sauvage » (résistante des CMI).

Les principaux référentiels inclus dans l'étude sont ceux reconnus à l'échelle **internationale** (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) accrédité par l'American National Standards Institute), à l'échelle européenne (EUCAST), ainsi **que française** (EUCAST-SFM créée par la société française de microbiologie). Ces différents comités fournissent un guide et des normes pour les tests utilisés dans la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Il existe un référentiel pour le secteur vétérinaire et un pour le secteur humain (CLSI humain, CLSI vétérinaire, EUCAST vétérinaire).

Ces référentiels utilisent différentes méthodologies dans la détermination de la sensibilité de souches telles que l'ensemencement lors de la culture, la catégorisation en SIR, la taille de l'inoculum (UFC/ml) lors de l'ensemencement, les durées et température d'incubation.... Aussi, la collecte de l'information sur le référentiel utilisé est utile à l'interprétation des données collectées.

Afin de renseigner la consommation des antibiotiques dans le secteur animal et humain, il a été nécessaire de caractériser les antibiotiques par un code ATC. Chaque antibiotique est associé à un code ATC qui permet de classer les médicaments selon leurs propriétés chimiques anatomiques et thérapeutiques. Ce système de classement international est géré par le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS(28). Il existe des codes ATC spécifiques au secteur vétérinaire et d'autres au secteur humain (voir tableau 2). Ces codes permettent d'harmoniser la définition des classes d'antibiotiques en vue d'une analyse statistique.

Tableau 2 :Antibiotiques répertoriés dans le modèle de collecte et leurs codes ATC respectifs pour le secteur vétérinaire et humain

Antibiotiques	Code ATC	Code ATC vétérinaire
Amoxicilline-acide clavulanique	J01CR02	Q J01CR02
Pénicillines	J01C	QJ01C + QJ51C
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	J01DD	QJ01DD
carbapénèmes	J01DH	QJ01DH
Fluoroquinolones	J01MA	Q J01MA
Macrolides+pleuromutilines	J01FA	QJ01FA + QJ51FA +QJ01XQ
Polymyxines	J01XB	QJ01XB + QJ51XB
Tetracyclines	J01A	QJ01A + QJ51A
Triméthoprim-sulfamides	J01E	Q J01E
Phenicoles	J01B	QJ01B
Aminoglycosides	J01G	QJ01G
Aminopenicillines	J01CA01+J01CA02+J01CA04+J01CR01+J01CR02	QA07AA98,QA07AA99,QJ01CA,QJ51CA,QJ01CR01,QJ01CR02,QJ01CR50,QJ51CR01,QJ51CR02,QJ51CR50,QJ51RA01,QJ51RV01,QG51AA03, QG51AG04, QG51AG05 et QG51AG07

Les populations cibles, spécifiques à chaque dispositif, ont également été définies dans le modèle de collecte (tableau 3).

Tableau 3 : Populations cibles du modèle de collecte classés par secteur (ES : établissement de santé, EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes)

Secteurs visés	Vétérinaire		Clinique humaine
	Portage abattoir	Clinique	
Population cible	Bovin	Animaux de rente	ES*
	Poulet	Animaux domestiques	
	Dinde	Veau	EHPAD
	Porc	Bovin-adulte	
		Volaille	
		Porc	
		Lapin	

*une distinction est réalisée pour les prélèvements d'hémoculture issus d'ES (ES-hémoculture)

Indicateurs de résistance

L'unité utilisée dans le modèle de collecte pour mesurer la résistance aux antibiotiques, est un taux de résistance (%). Pour le calculer, il suffit de rapporter le nombre de souches résistantes au nombre total de souches testées vis-à-vis de l'antibiotique considéré.

Le dénominateur (nombre total de souches testées) est par ailleurs pris en compte dans le modèle de collecte pour estimer le niveau de précision des taux de résistance rapportés. Un seuil minimal de 30 souches bactériennes testées a été défini et représente un bon compromis entre le niveau de précision souhaité et le volume de données disponibles.

Indicateurs de consommation

L'indicateur inclus dans le modèle de collecte pour la consommation des antibiotiques dans le secteur vétérinaire, est l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials). Cet indicateur retenu par l'Anses-ANMV est calculé sur la base des ventes de produits antibiotiques, et prend en compte les différences d'activité (de posologie) entre chaque antibiotique et la durée d'administration. Les tonnages vendus ne reflètent pas précisément l'utilisation, des antibiotiques, en effet, les antibiotiques récents sont usuellement plus actifs et requièrent une posologie plus faible. Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est important de prendre en compte aussi l'évolution de la population animale au cours du temps. Pour obtenir l'ALEA, il faut diviser la biomasse traitée (nACDkg) par la masse de la population animale qui peut potentiellement être traitée.

$$ALEA = \frac{nACDkg}{\sum \text{par espèces} [\text{Nombre d'animaux}] \times [\text{Poids de chaque animal}]}$$



$$nACDkg = \frac{\text{Quantité d'ingrédient actif}}{\text{Posologie} \times \text{Durée d'administration}}$$

En médecine humaine, l'indicateur sélectionné dans l'étude repose sur les Defined Daily Dose (DDD). Trois types d'indicateurs sont utilisés en fonction du type de secteur en santé humaine (ES, EHPAD ou ville) :

- DDD/1000 jours hospitalisation : chaque forme pharmaceutique commercialisée, exprimée en nombre de doses définies journalières (DDD) est rapportée à l'activité de l'établissement. L'établissement doit compter des activités de médecine, chirurgie, réanimation, gynéco-obstétrique et pédiatrie.
- DDD/1000 habitants/jour
- DDD/1000 jours hébergement

Encadré 2 :

Les doses définies journalières (DDJ) ou Defined Daily Doses (DDD) sont établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon l'OMS, elles correspondent à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale.

Des outils (draw.io, power point) ont été utilisés pour la visualisation des résultats afin de représenter le plus synthétiquement et transversalement possible les résultats issus des différents dispositifs des 2 secteurs. La collecte des données a été faite via un fichier excel, et les données ont été ensuite centralisées dans une plateforme en ligne partagée RESANA.

Toutes les données d'antibiorésistance et de consommation ont été extraites et transmises par les différents acteurs du projet, sauf celles du CNR campylobacter et salmonelle pour lesquelles nous avons dû relever les données issues de chaque rapport publié par les CNR de 2012 à 2021.

A réception des fichiers transmis par les partenaires sollicités, la conformité au modèle et la cohérence des données ont été vérifiées. En cas de doute ou d'imprécision ou de valeur inattendue, les interlocuteurs ont été contactés.

Résultats

I. Description des données reçues

Les données qui vont être présentées par la suite ont été extraites de 7 dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance et de 3 dispositifs de surveillance de l'usage des antibiotiques. Chaque fichier est composé de multiples lignes ; chaque ligne rapportant une combinaison des items dispositif X année X population X région X bactérie X profil de résistance X référentiel X seuil X taux de résistance et valeur et effectif de l'AMR. Pour l'AMU la combinaison correspond à dispositif X année X population X région X classe d'antibiotique X indicateur AMU X valeur AMU. La taille des fichiers pour chaque dispositif est précisée.

Pour l'AMU en secteur vétérinaire, seule l'ANMV nous a fourni un fichier excel (78 lignes) regroupant les données des animaux de rente et domestiques. Pour le secteur humain, 2 fichiers excels ont été fournis par Santé Publique France pour la surveillance en EHPAD et en ville pour la France métropolitaine et outre-mer (EHPAD=527 lignes et ville=1001 lignes). Enfin, SPARES, nous a envoyé un seul fichier, comprenant les données en ES et les EHPAD en ES pour la France métropolitaine et outre-mer (1721 lignes).

Concernant la surveillance de l'antibiorésistance, tous les dispositifs ont fourni un seul fichier excel (DP One Health= 309 lignes, SPARES=1218 lignes , PRIMO= 5632 lignes , Résapath= 3480 lignes, REA-REZO=727 lignes). Quant à l'ONERBA, un seul fichier excel nous a été fourni (404 lignes) regroupant les données de tous les sous dispositifs appartenant à ce réseau. Les données extraites par nous-mêmes sont celles du CNR Campylobacter (25 lignes) et du CNR salmonelle (11 lignes). De nombreux e-mails ont été envoyés aux acteurs pour clarifier certaines données manquantes ou des incompréhensions, notamment sur les codes ATC. La totalité des résultats, hormis quatre dispositifs (LNR, ITAVI, INAPORC, IDELE) ; nous ont été envoyés avant le 15 décembre 2022.

Les données de Santé Publique France couvrant la consommation en ville, en France métropolitaine et outre-mer n'ont pas été incluses dans le rapport également, elles sont en cours d'analyse.

II. Description de l'ensemble des dispositifs inclus dans l'étude

Les populations cibles surveillées par les dispositifs de surveillance de l'AMU et de l'AMR sont résumés dans la figure n°7. Le dispositif DP One Health couvre les ES, les ES-hémoculture ainsi que les animaux de rente et animaux de compagnie. Quant à SPARES, pour l'usage des antibiotiques, il couvre les ES mais également les EHPAD en ES. Les animaux de rente regroupent les volailles, bovins, veau, porc (et dinde pour le Résapath), et ceux de compagnie comprennent les espèces cheval, chien, chat..

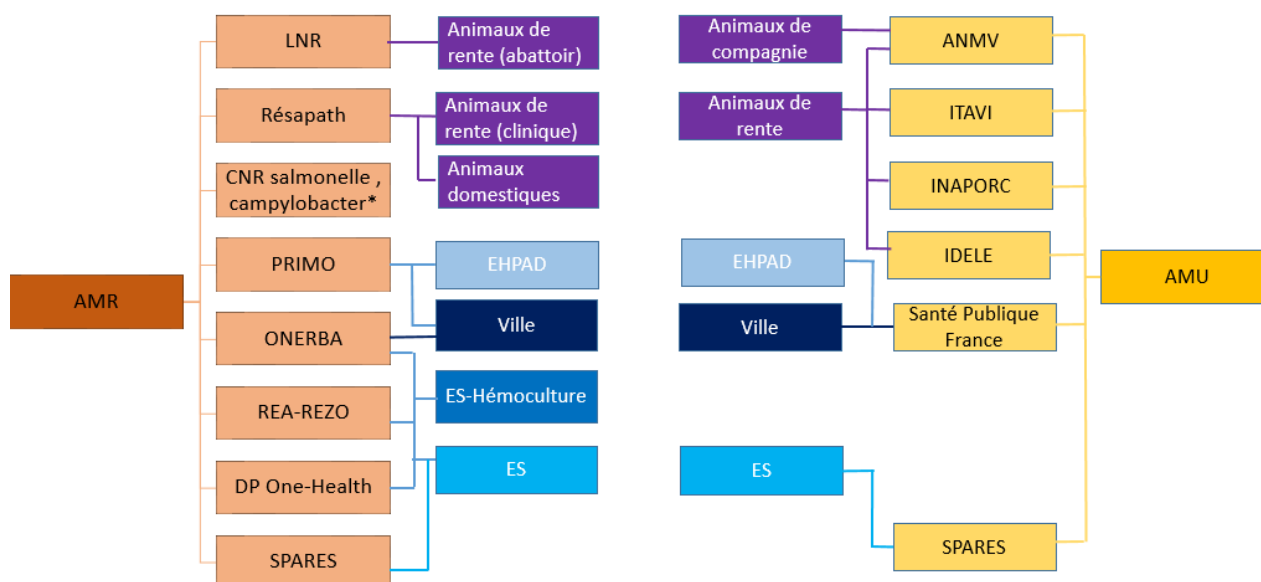


Figure 7 : Répartition des populations cibles par dispositif de surveillance de la résistance des bactéries (AMR) et de la consommation d'antibiotiques (AMU) durant la période 2012 -2021* CNR campylobacter ne possède que des données nationales de 2012 à 2017, regroupées pour les ES et la ville. A partir de 2017, les données de surveillance sont différenciées entre le secteur hospitalier et communautaire. Quant au CNR salmonelle, il n'existe que des données nationales pour les ES.

III. Surveillance de l'antibiorésistance

Le tableau n°4 regroupe les référentiels et seuils utilisés par les dispositifs ayant un rôle dans la surveillance de l'antibiorésistance. L'indicateur de surveillance est commun à tous les dispositifs, il s'agit du taux de résistance (%).

Tableau 4 :Référentiels, seuils, unité de résistance des dispositifs inclus dans l'étude

	Référentiel		Seuil	
	EUCAST-CASFM Humain	CASFM vétérinaire	Epidémiologique ECOFF	Clinique-CBP
Résapath		X	X	
CNR salmonelle	X			X
CNR Campylobacter	X			X
PRIMO	X			X
ONERBA	X			X
REA-REZO	X			X
SPARES	X			X
DP One Health	X	X	X	X

Les données collectées par chacun de ces dispositifs étant très diverses et complexes, et afin d'en faciliter leur visualisation, nous présentons par la suite ces données suivant deux modalités (par ex : bactérie/antibiotique, année/région)

1. Couples bactéries-antibiotiques visés

Chaque dispositif d'intérêt couvre différents types de bactéries et profils de résistance sur la période de 2012 à 2021. Une case est cochée si l'indicateur est fourni pour au moins une année sur la période 2012-2021. Les tableaux 5 à 10 résument la couverture des couples bactérie/ antibiotiques par dispositif de surveillance. Les dispositifs présentés sont ceux surveillant la France métropolitaine ainsi que les outre-mer (aussi appelés DROM). Les missions nationales PRIMO (ville et EHPAD) ainsi que SPARES (ES) sont les deux seuls dispositifs couvrant à la fois la France métropolitaine ainsi que les outre-mer, DP One Health, quant à lui, est spécifique des DROM. Le réseau ONERBA étant fragmenté en plusieurs sous- réseaux, ces derniers sont précisés par une astérisque* en dessous du tableau.

Tableau 5 : Distribution des profils de résistance de la bactérie *E.coli* par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France

<i>Escherichia coli</i>						
Profils de résistance	de	C3G-R	FQ-R	Carba-R	Amoxi-clav-R	Pan-sensible
REA-REZO		X		X	X	
Résapath		X	X	X	X	X
PRIMO		X	X	X	X	X
SPARES		X	X	X	X	X
DP One Health		X	X	X	X	X
ONERBA*		X	X	X	X	

* AZAY Résistance, EARS-France, Medqual, Microbiologiste d'Ile de France, OSCAR, COL BVH et REUSSIR (voir figure 8)

Tableau 6 : Distribution des profils de résistance de la bactérie *S. aureus* par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France

<i>Staphylococcus aureus</i>					
Profils de résistance	C3G-R	FQ-R	Carba-R	Amoxi-clav-R	SARM
REA-REZO					X
Résapath	X	X	X	X	X
PRIMO		X			X
SPARES		X			X
DP One Health		X			X
ONERBA		X	X		X

* C-CLIN Paris Nord, APHP, EARS-France, Medqual, Microbiologiste d'Ile de France, OSCAR, C-CLIN Sud-Ouest, COL BVH et REUSSIR (voir figure 8)

Tableau 7 : Distribution des profils de résistance de la bactérie salmonella spp. par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France

<i>Salmonella</i> spp.				
Profils de résistance	C3G-R	FQ-R	Carba-R	Amoxi-clav-R
Résapath	X	X	X	X
SPARES (sans outre-mer)	X			
ONERBA*	X	X		
DP One health	X	X		
CNR-salmonelle	X	X		
* OSCAR(voir figure 8)				

Tableau 8 : Distribution des profils de résistance de la bactérie K.pneumoniae par réseau de surveillance de 2012-2021 en France

<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Profils de résistance	C3G-R	FQ-R	Carba-R	Amoxi-clav-R
REA-REZO	X		X	
Résapath	X	X	X	X
SPARES	X	X	X	
DP One health	X	X	X	X
PRIMO (uniquement outre-mer)	X	X	X	
ONERBA*	X	X	X	
* AZAY Résistance, EARS-France, Microbiologiste d'Ile de France, COL BVH et REUSSIR (voir figure 8)				

Tableau 9 :Distribution des profils de résistance de la bactérie C.jejuni par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France e

<i>Campylobacter jejuni</i>		
Profils de résistance	FQ-R	Amoxi-clav
CNR Campylobacter	X	X
DP One Health	X	
ONERBA*	X	X
*REUSSIR(voir figure 8)		

Tableau 10 : Distribution des profils de résistance de la bactérie *P.aeruginosa* par réseau de surveillance de 2012 à 2021 en France

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Profils de résistance	C3G-R	FQ-R	Carba-R
REA-REZO	X	X	X
Résapath	X	X	X
DP One Health			X
SPARES		X	X
ONERBA*		X	X

*EARS-France, Microbiologiste d'Ile de France, COL BVH, Réseau microbiologiste du Nord Pas de Calais et REUSSIR (voir figure 8)

Le réseau ONERBA métropolitain, contient un grand nombre de sous réseaux : au total 11 avec différentes couvertures géographiques (cf annexe 2). Chaque sous-réseau possède des données différentes entre bactérie et profil associé (figure 8).

2. Couverture géographique et temporelle

L'étude s'est également concentrée sur la couverture régionale en France métropolitaine de chacun des dispositifs. Les figures n°10 à 23 présentent l'étendue des données extraites des couples bactéries antibiotiques de chaque dispositif de surveillance. .

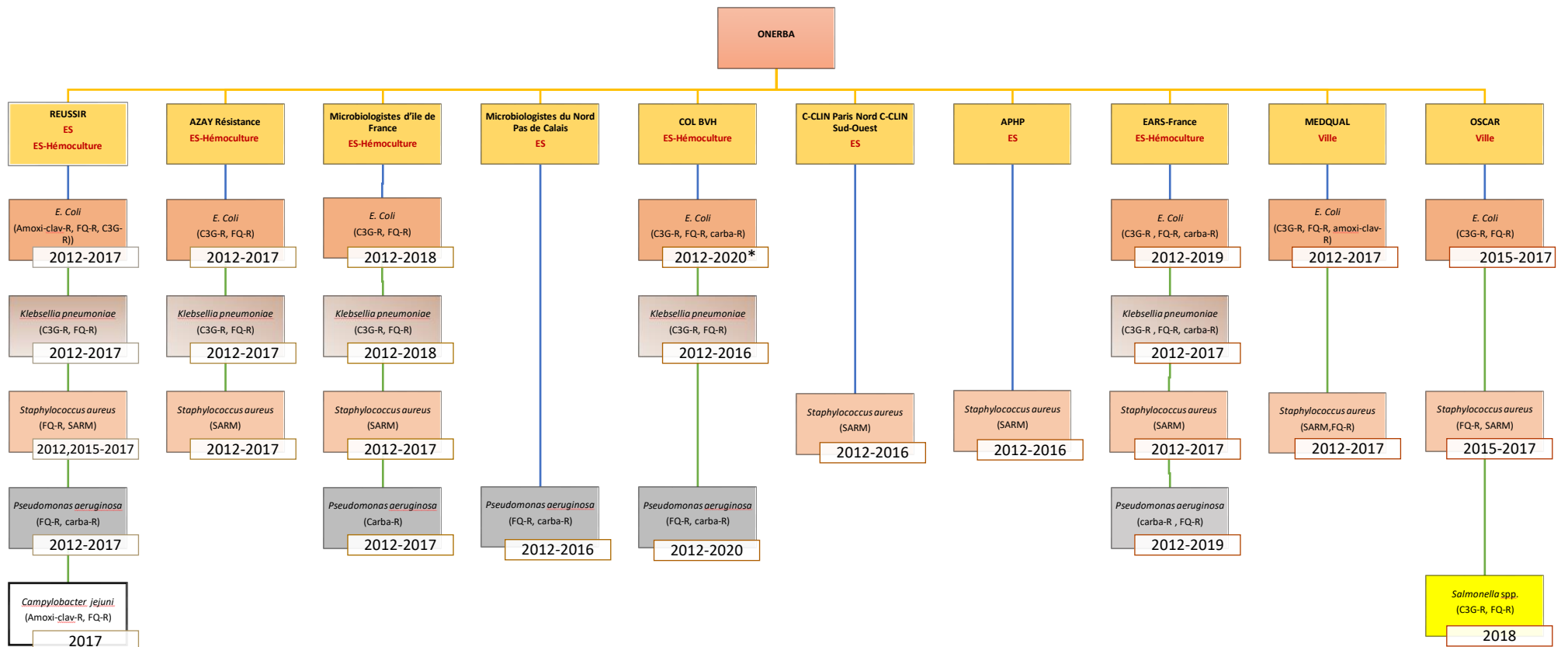


Figure 8 Couverture temporelle des sous dispositifs du réseau métropolitain ONERBA de 2012 à 2021 . A chaque bactérie est associé les profils de résistance ainsi que la période temporelle des données disponibles

* les dates des données E.coli diffèrent entre Carba-R/ FQ-R (2012-2020)et C3G-R (2012-2016, 2019-2020) pour le dispositif COL BVH

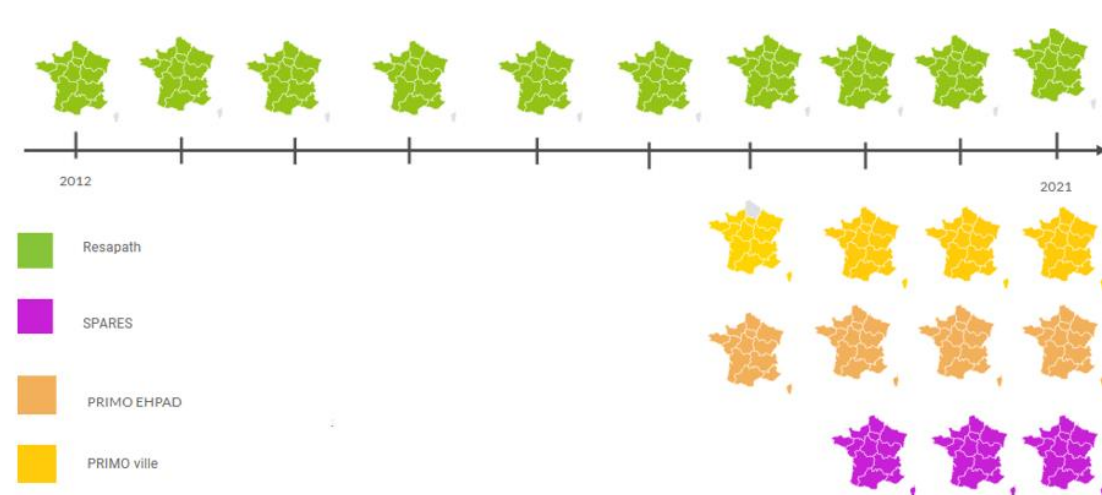


Figure 9 :Couverture géographique *E. Coli* FQ-R (2012-2021)

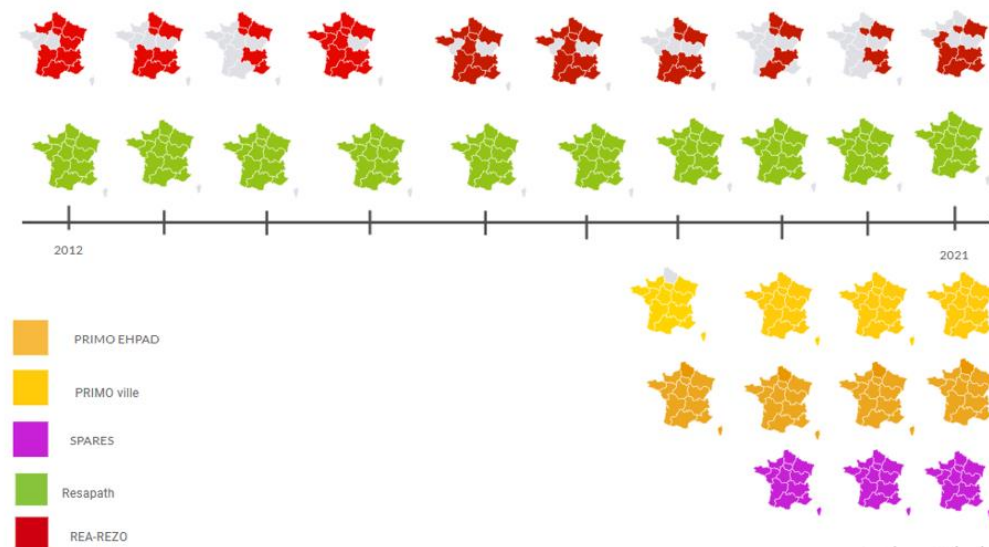


Figure 10 :Couverture géographique *E. Coli* carba-R (2012-2021)

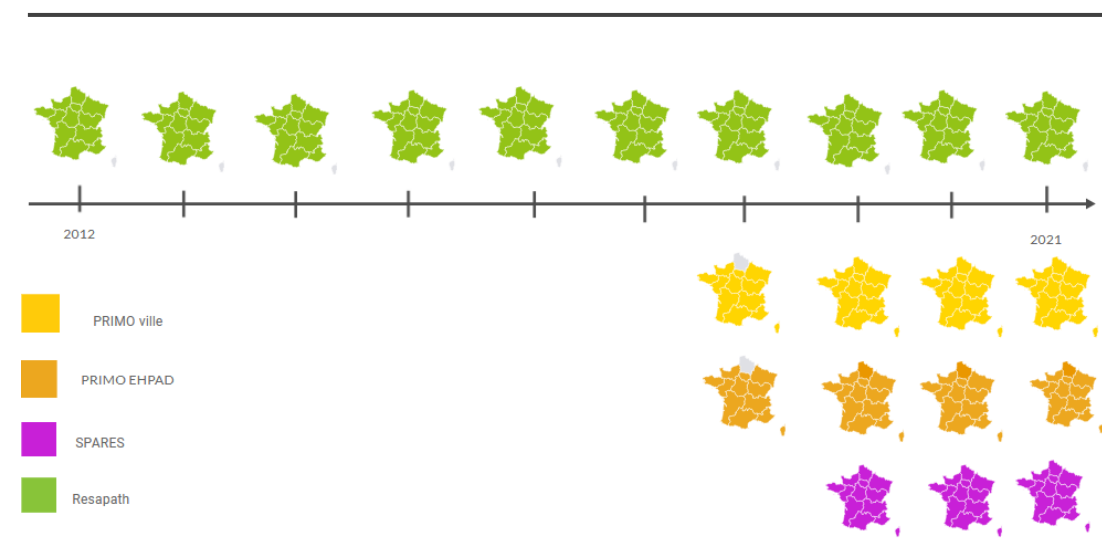


Figure 12 :Couverture géographique *E. Coli* pan-sensible (2012-2021)

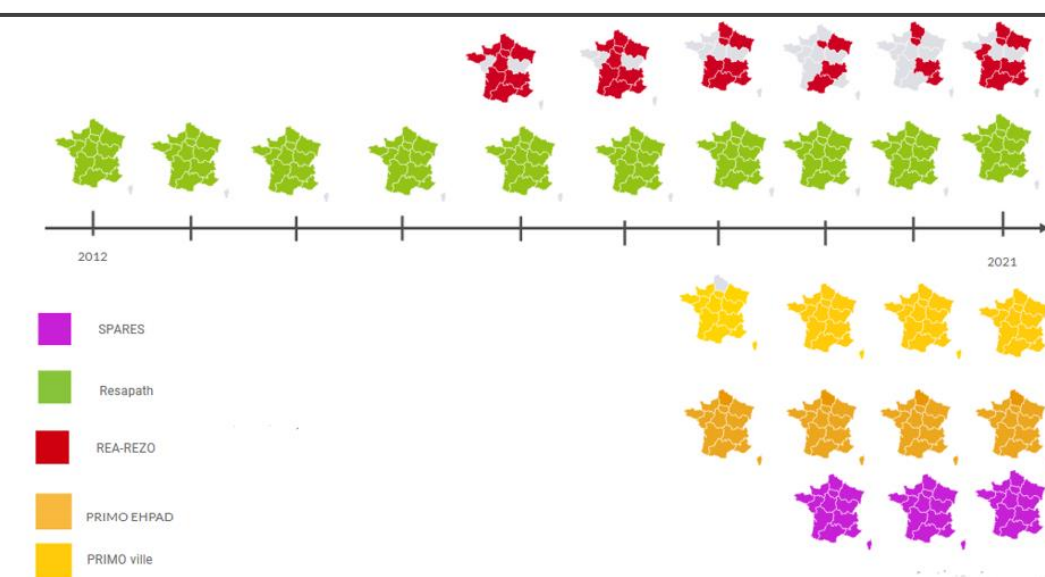


Figure 11 : Couverture géographique *E. Coli* amoxi-clav R (2012-2021)

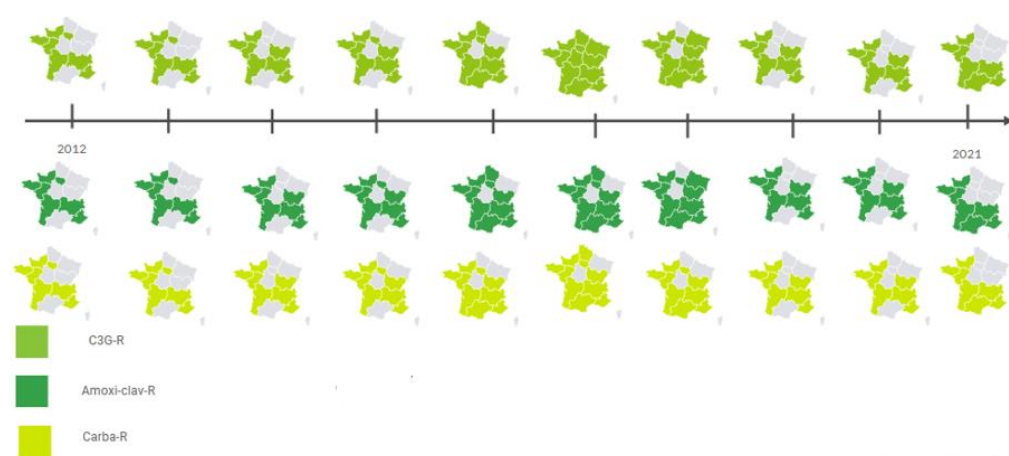
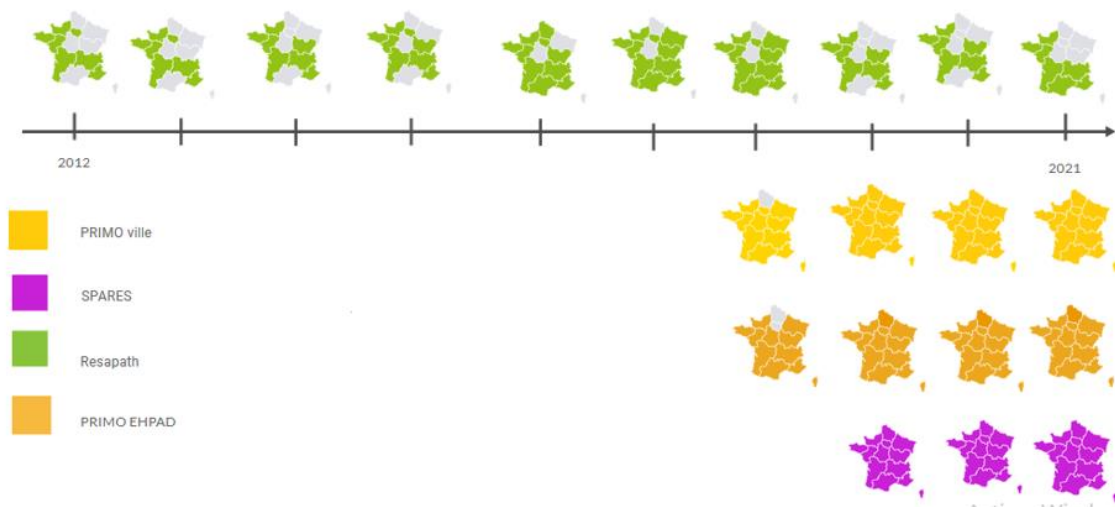
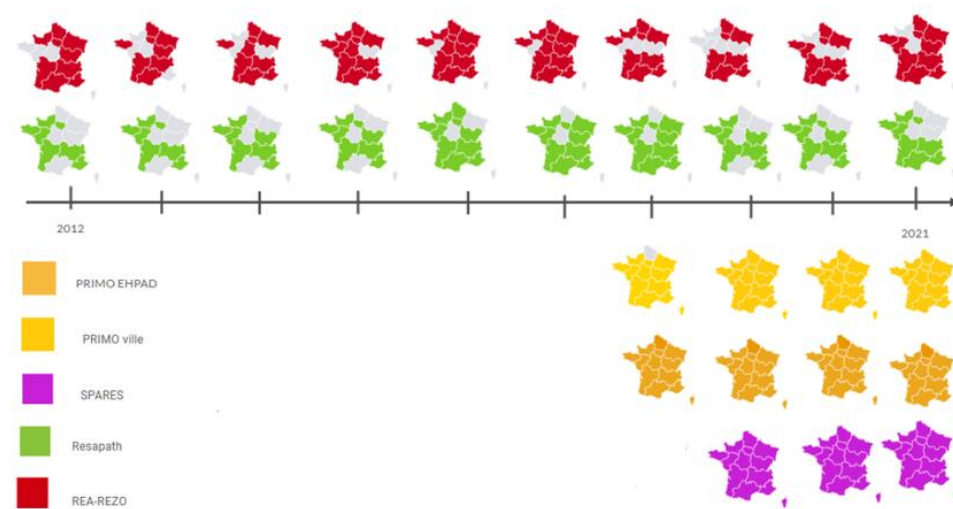
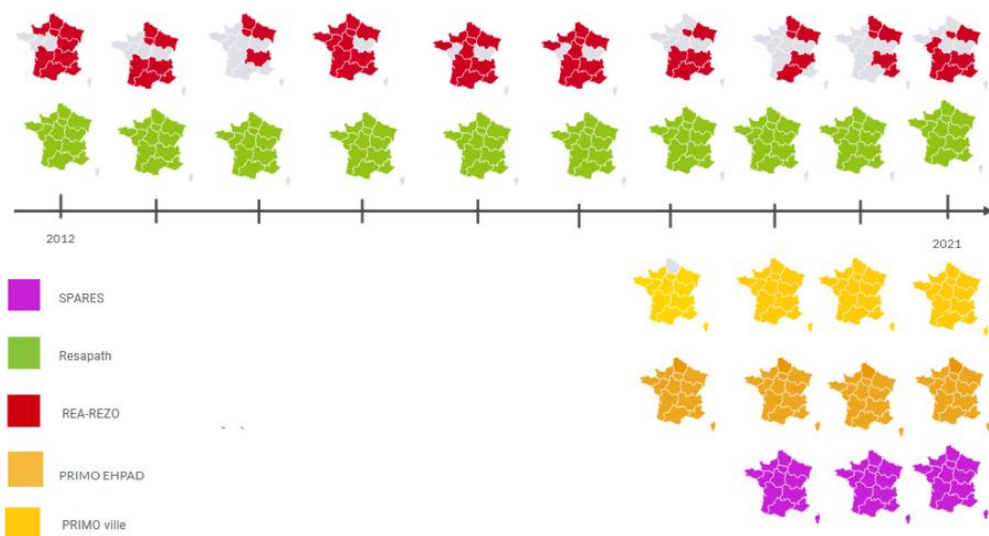


Figure 16 :Couverture géographique Staphylococcus aureus FQ- R(2012-2021)

Figure 15 : Couverture géographique Staphylococcus aureus C3G-R, carba-R, amoxi-clav -R du dispositif Résapath (2012-2021)

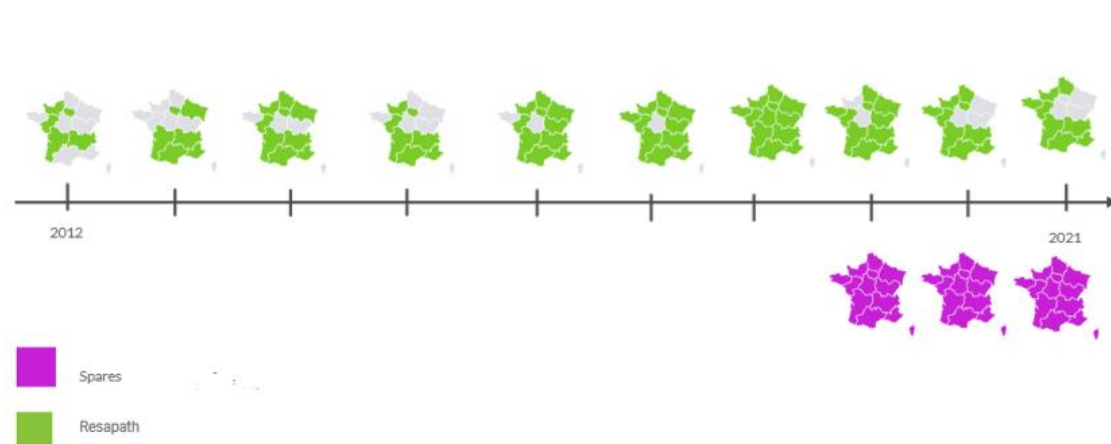


Figure 18 : Couverture géographique *Pseudomonas aeruginosa* FQ-R (2012 – 2021)

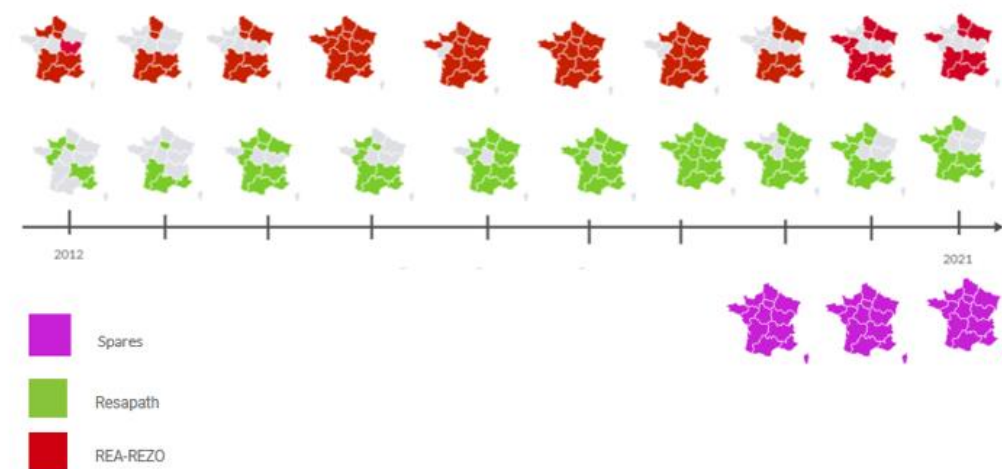


Figure 17 : Couverture géographique *Pseudomonas aeruginosa* carba-R (2012 – 2021)

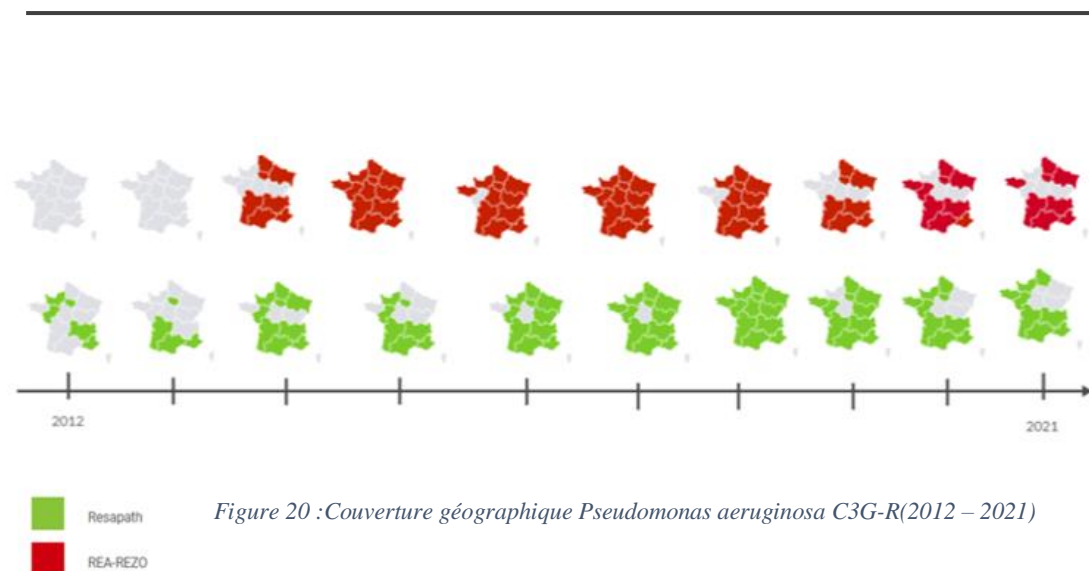


Figure 20 : Couverture géographique *Pseudomonas aeruginosa* C3G-R (2012 – 2021)

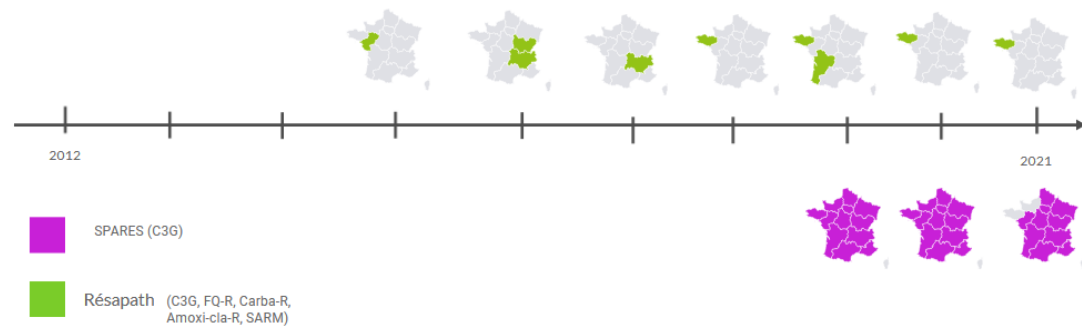


Figure 19 : Couverture géographique *Salmonella* spp. (tous profils en dehors de pan-sensible) 2012 – 2021

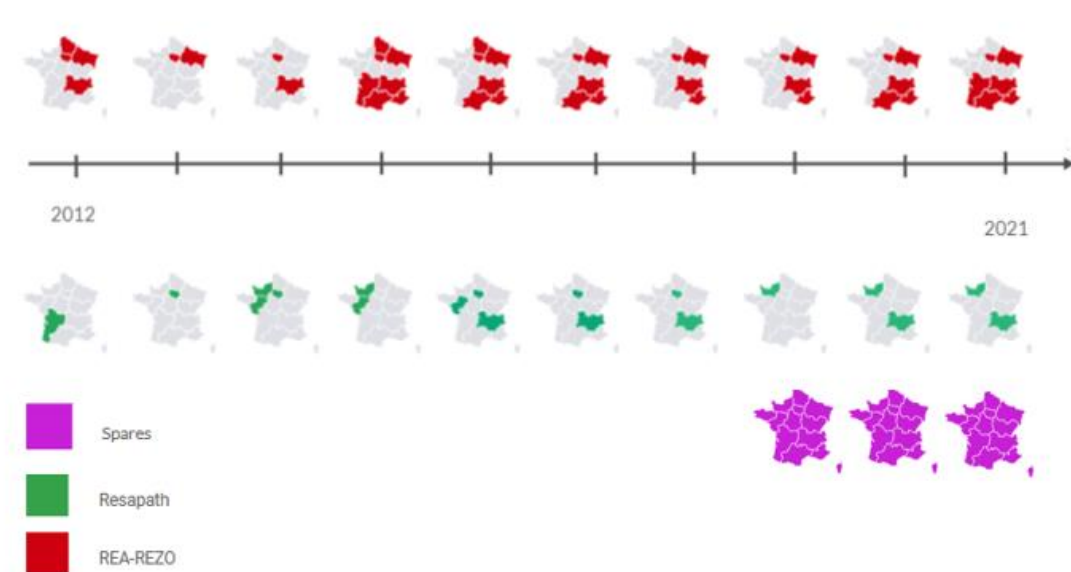
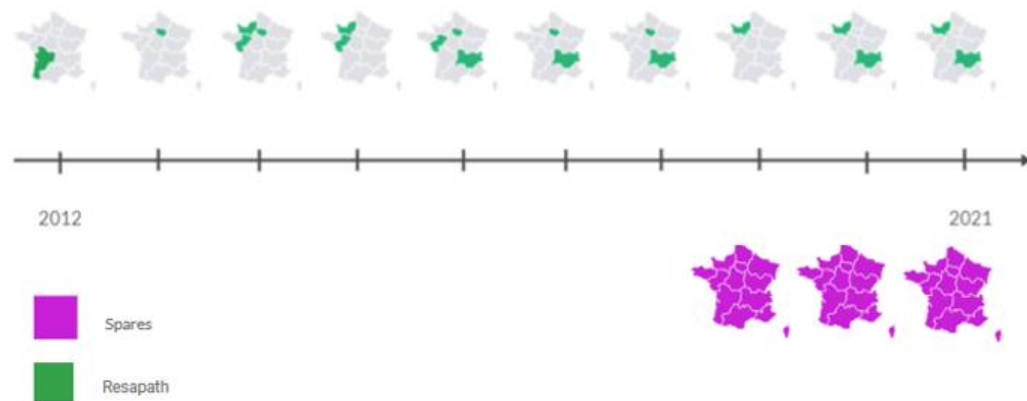


Figure 21 : Couverture géographique *Klebsellia pneumoniae* C3G-R (2012-2021)



41 Figure 23 : Couverture géographique *Klebsellia pneumoniae* FQ-R (2012-2021)

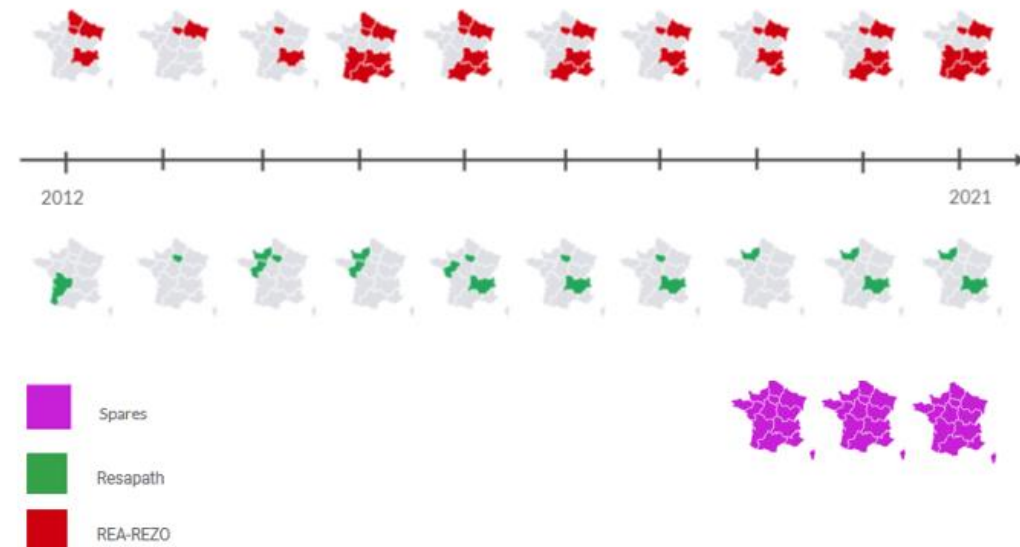


Figure 22 : Couverture géographique *Klebsellia pneumoniae* carba-R (2012-2021)

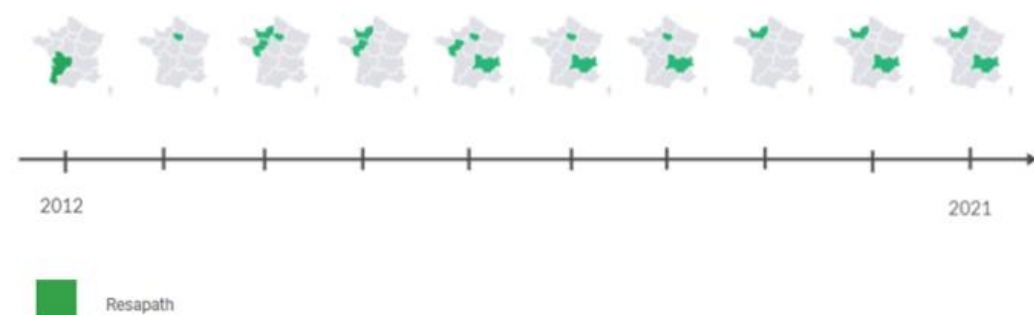


Figure 24 : Couverture géographique *Klebsellia pneumoniae* amoxi-clav-R (2012-2021)

La couverture la plus fine retenue pour chaque dispositif est régionale (en dehors de CNR salmonelle et campylobacter nationaux).

Escherichia coli

Le Résapath possède des données pour toutes les régions (sauf la corse et les outres mer), pour tous les profils de résistance de la bactérie *E.coli*, et cela de 2012 à 2021 (figure 9,11,12). Quant à REA-REZO, les 3 profils recensés démontrent des disparités régionales (figure 9,12,14), avec des données de résistance de *E.coli* à l'amoxicilline-acide clavulanique disponibles seulement depuis 2016 (figure 12). PRIMO, dispositif mis en place seulement depuis 2018, présente une couverture complète entre 2018 et 2021.

Staphylococcus aureus

REA- REZO ne possède des données que pour le profil SARM de 2012 à 2021 (figure 13) , avec une hétérogénéité géographique importante. Contrairement à *E. coli*, la couverture géographique est moins complète pour cette bactérie pour le Résapath. Les données de PRIMO, que ce soit en EHPAD ou ville, présentent la même répartition géographique que *E. coli*. SPARES présente également une couverture géographique complète.

Pseudomonas Aeruginosa

Les données sont disponibles pour toutes les années pour le Résapath. De 2016 à 2019, une augmentation du nombre de régions fournisseuse de données par cette bactérie est à souligner. REA-REZO ne possède des données que depuis 2014 pour le profil C3G-R (figure 20).

Salmonella spp

Seul le secteur hospitalier (SPARES) ainsi que le Résapath possèdent des données de résistance pour les salmonelles (figure 19). Résapath a des données de résistance uniquement depuis 2015 sur cette espèce bactérienne. Très peu de régions sont concernées, notamment la Bretagne qui est présente sur toute la période choisie. SPARES présente des données sur la quasi-totalité de la France, avec cependant, une absence de donnée en 2021 sur les régions Bretagne et Normandie.

Klebsellia Pneumoniae

Très peu de régions sont concernées pour Résapath, avec une prépondérance des régions Auvergne Rhône Alpes et Normandie sur la période d'étude. SPARES présente une couverture complète au contraire de REA-REZO qui quant à lui, est très hétérogène, plutôt centré sur le Nord –Est et le Sud-Est (figure 21 à 24).

Une analyse plus fine par espèce animale a été effectuée pour le dispositif Résapath : les données pour chaque couple bactéries /antibiotiques et les périodes temporelles disponibles pour chien, chat, porc, lapin , cheval et bovin (figure 25 à 32) .

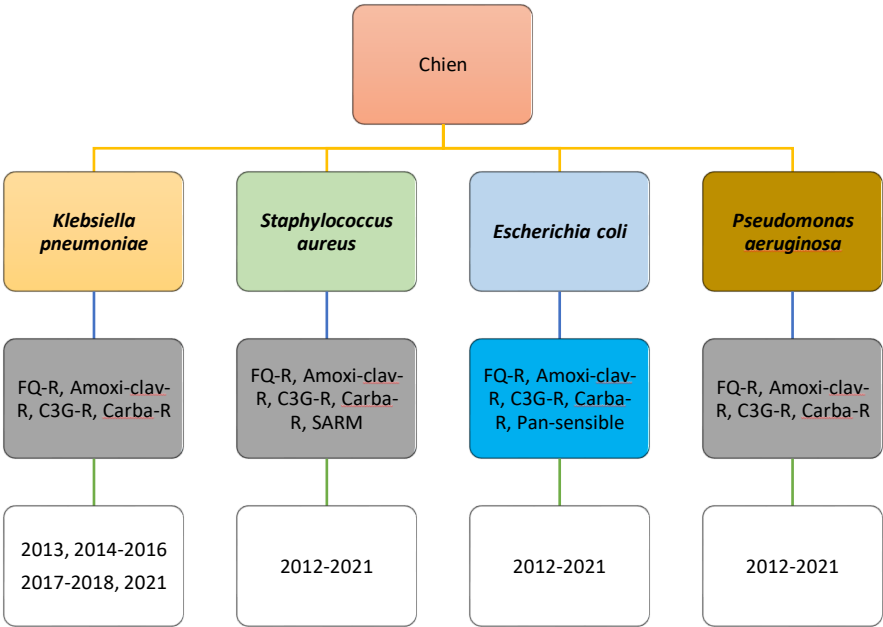


Figure 26 : Données de résistance chien du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)

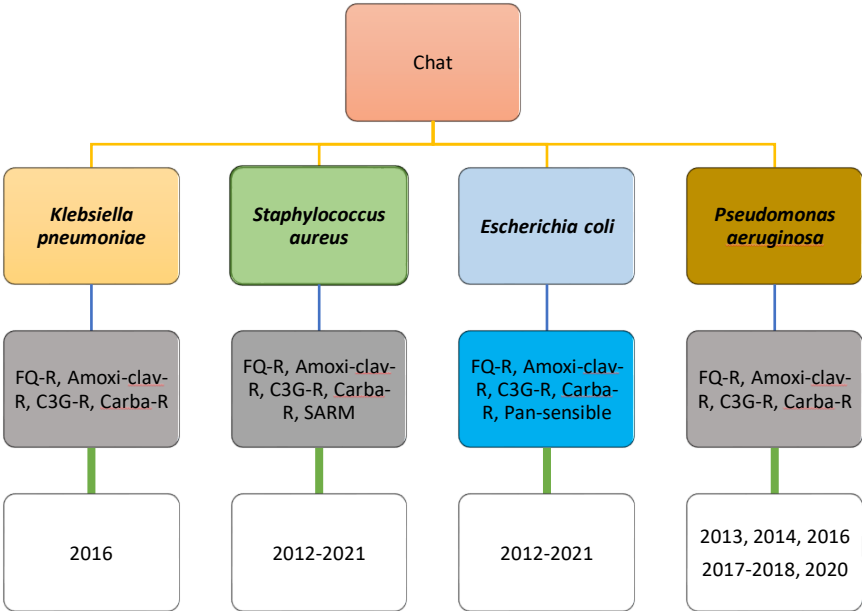


Figure 25 :Données de résistance chat du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)

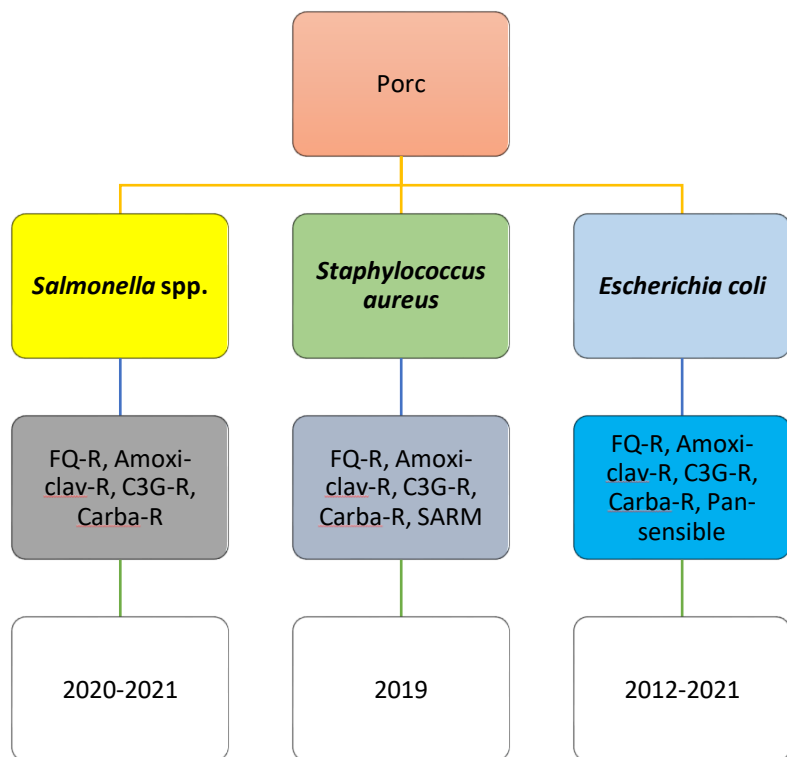


Figure 28 : Données de résistance porc du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)

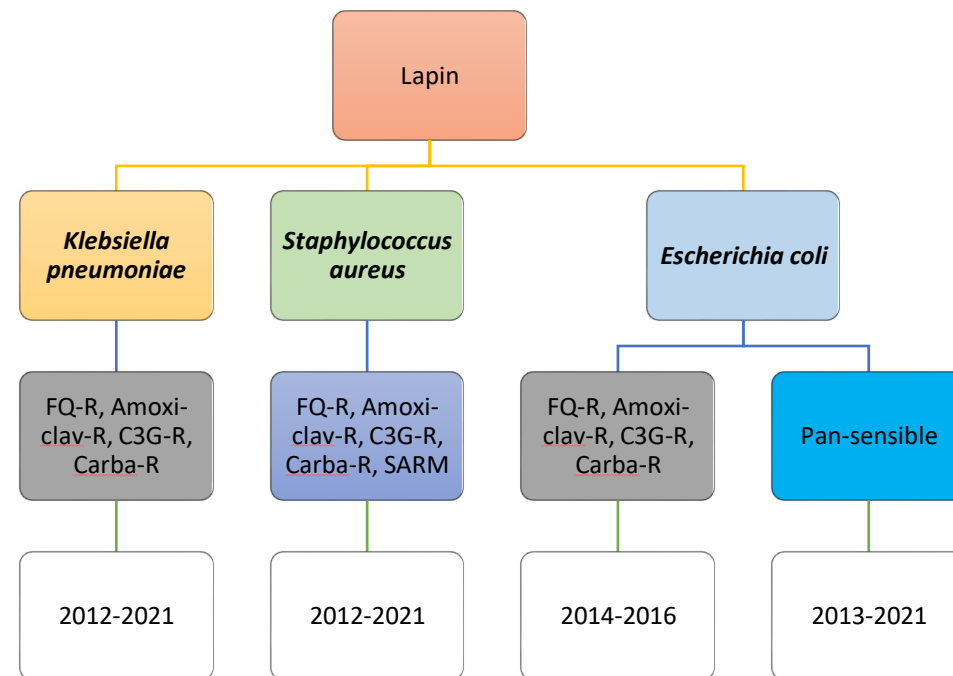


Figure 27 : Données de résistance lapin du Résapath, France métropolitaine (2012-2021)

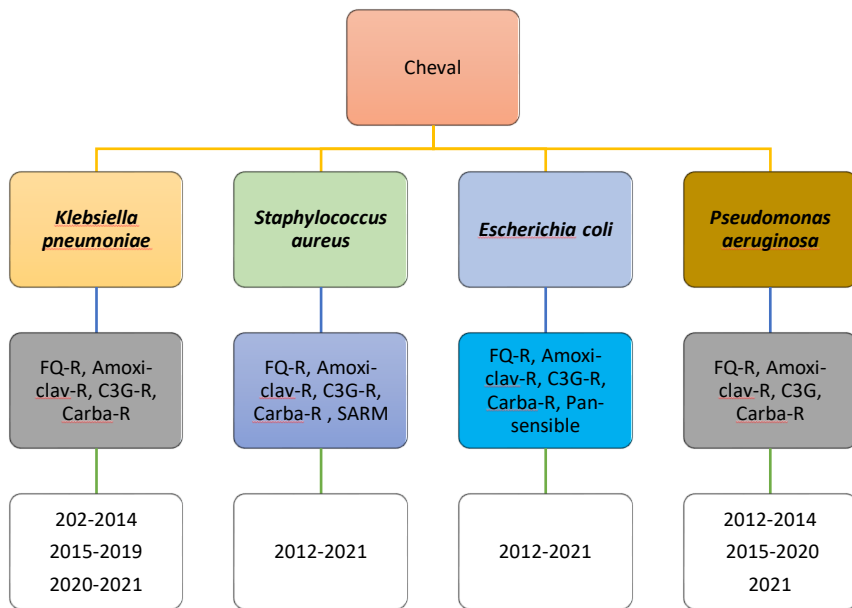


Figure 30 : Données de résistance cheval du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)

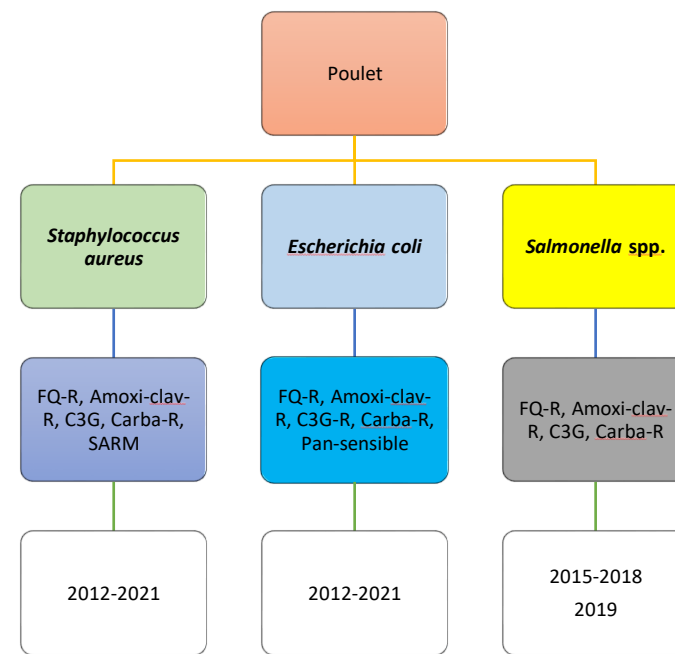


Figure 29 : Données de résistance poulet issu du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)

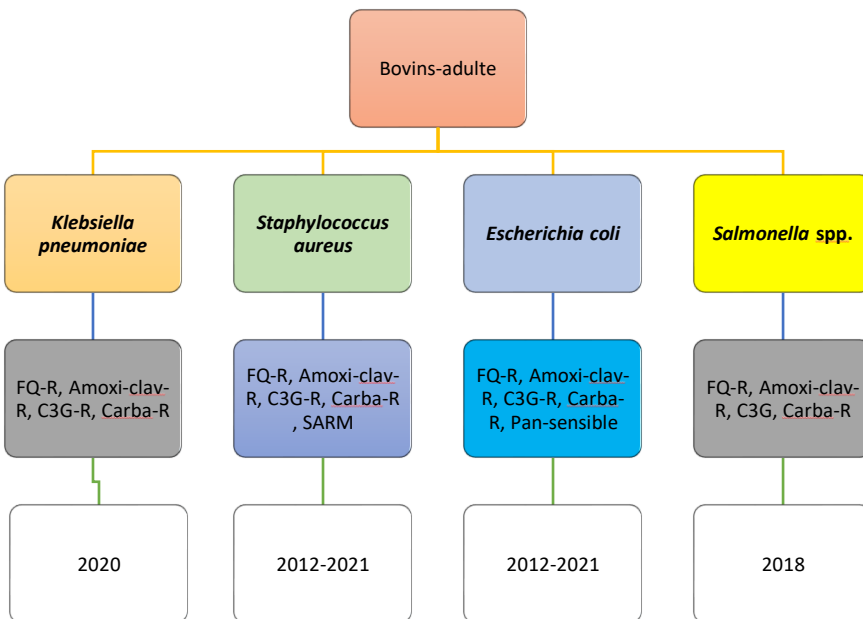


Figure 31 : Données de résistance bovin-adulte du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)

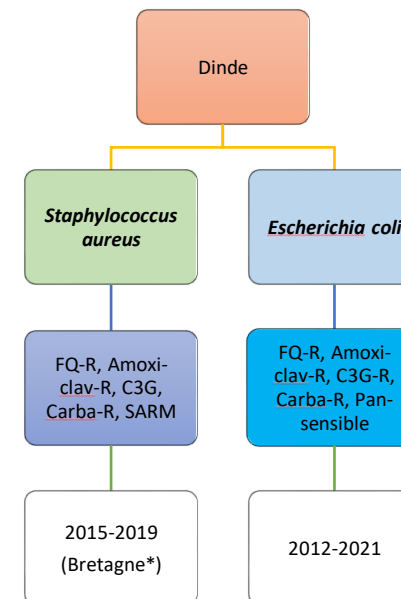


Figure 32 : Données de résistance dinde du Résapath en France métropolitaine (2012 à 2021)

Une analyse a également été réalisée pour le secteur animal uniquement pour la Réunion par le dispositif DP One –Health de 2015 à 2020 (figure 33). Contrairement au Résapath, les données volailles sont regroupées (pas de distinction poulet/dinde), ainsi que celles des ruminants. Les seules données disponibles pour Mayotte regroupent les volailles et les ruminants pour les bactéries *Klebsiella/E.coli/enterobacter* (données agrégées pour toutes les enterobactéries), avec uniquement le profil C3G-R pour l’année 2016. Certaines données sont agrégées, c’est-à-dire que pour trois couples de bactérie *Klebsiella/ E. coli/ Enterobacter*, un même taux de résistance est enregistré.

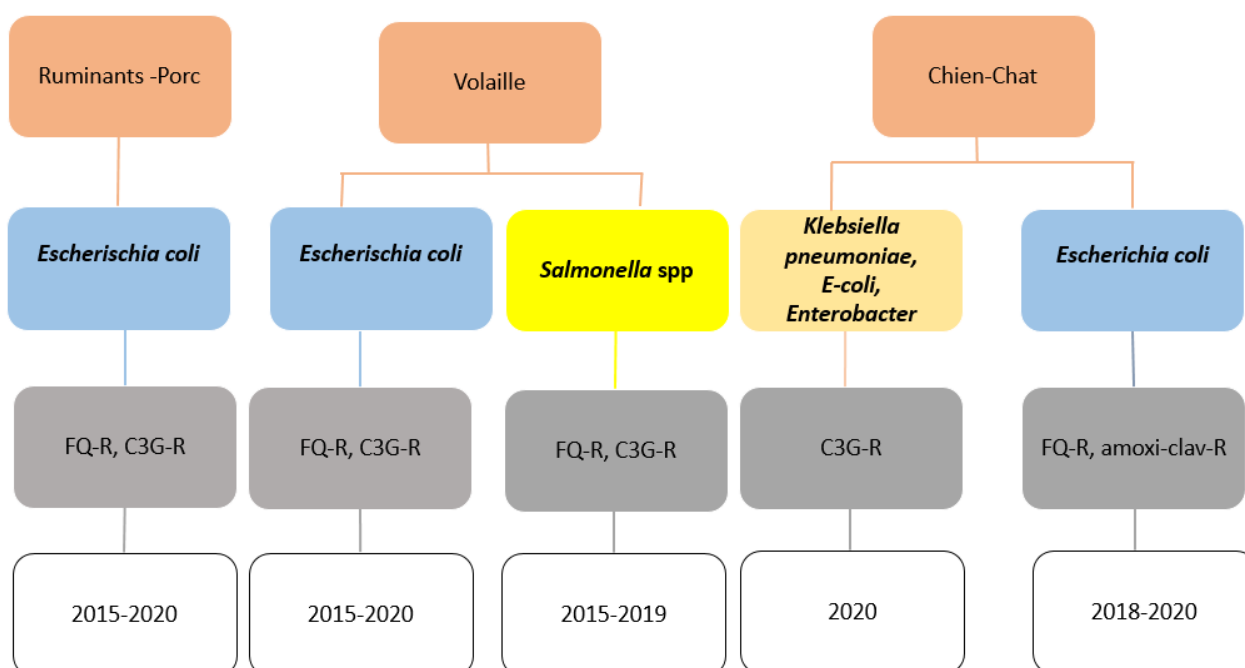


Figure 33 :Données secteur animal de DP One Health pour la Réunion de 2015 à 2020

IV. Surveillance de l’usage des antibiotiques

Les données de consommation en France métropolitaine et outre mers sont générées par les dispositifs de Santé Publique France (ville et EHPAD), et SPARES (ES et EHPAD en secteur hospitalier). Les données de Santé Publique France en EHPAD, sont présentées dans la figure 34, et celles de SPARES pour les ES et les EHPAD en ES dans la figure 35. Les données de ville, aussi bien en France métropolitaine et outre-mer, n’ont pas été incluses ici car non disponibles au moment de l’étude. La tableau n° 11, comme réalisée pour l’antibiorésistance, résume les indicateurs utilisés par les dispositifs de surveillance .

Tableau 11 : Unité de consommation utilisée par les dispositifs inclus dans l'étude

Indicateurs AMU				
	ALE A	DDD/1000 jours hospitalisation (ES)	DDD/1000 jours hébergement (EHPAD)	DDD/1000 habitants/Jour (ville)
Santé Publique France				X
SPARES		X	X	
ANMV	X			

La surveillance des consommations en EHPAD n'a débuté que depuis 2015 pour Santé Publique France et la couverture géographique en France métropolitaine des données d'usage des phénicolés est très hétérogène. A ce jour, pour les régions grisées (pas de données), nous ne savons pas si les données de consommation sont égales à 0 et ont été retirées, ou si les données ne sont pas disponibles. Concernant les carbapénèmes, le centre-val de-Loire ne présente pas de données entre 2015 et 2017. La même situation est décrite en 2020 pour le Pays de la Loire, et 2021 pour la Normandie. Quant aux données de SPARES (figure 35), la couverture est complète pour la France métropolitaine (y compris la corse). Il est important de noter que les données d'usage des céphalosporines de 3^{ème} génération regroupent également les céphalosporines de 4^{ème} génération pour le dispositif SPARES.

Les dispositifs SPARES (ES et EHPAD) ainsi que santé publique France (uniquement EHPAD) fournissent les données de consommation en outre-mer, précisément Réunion, Guyane Martinique et Guadeloupe (figures 36 et 37). Comme pour les données de résistance, aucune donnée n'a été disponible pour Mayotte. Il est important de noter que les périodes temporelles sont hétérogènes entre les différents outre-mer ainsi que les structures d'accueil (ES et EHPAD).

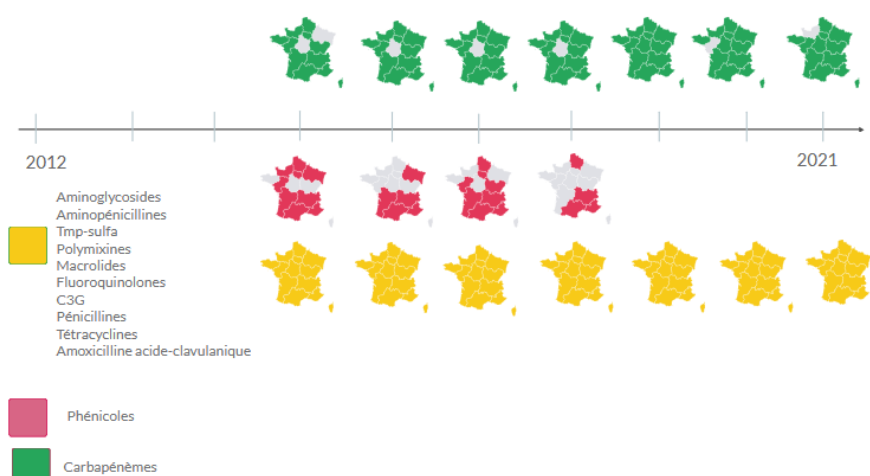


Figure 35: Couverture géographique du dispositif de surveillance Santé Publique France des données de consommation antibiotique en EHPAD, en France métropolitaine (2015-2021)

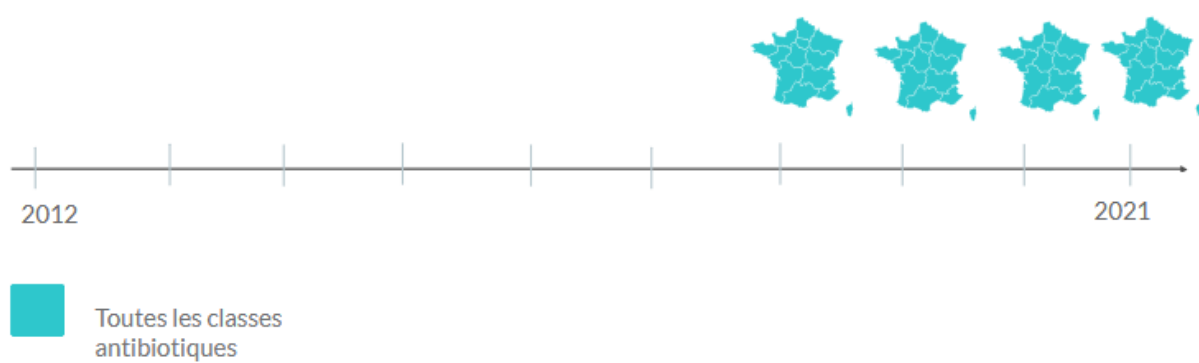


Figure 35 : Couverture géographique du dispositif de surveillance SPARES des données de consommation antibiotique en ES, en France métropolitaine (2018-2021)

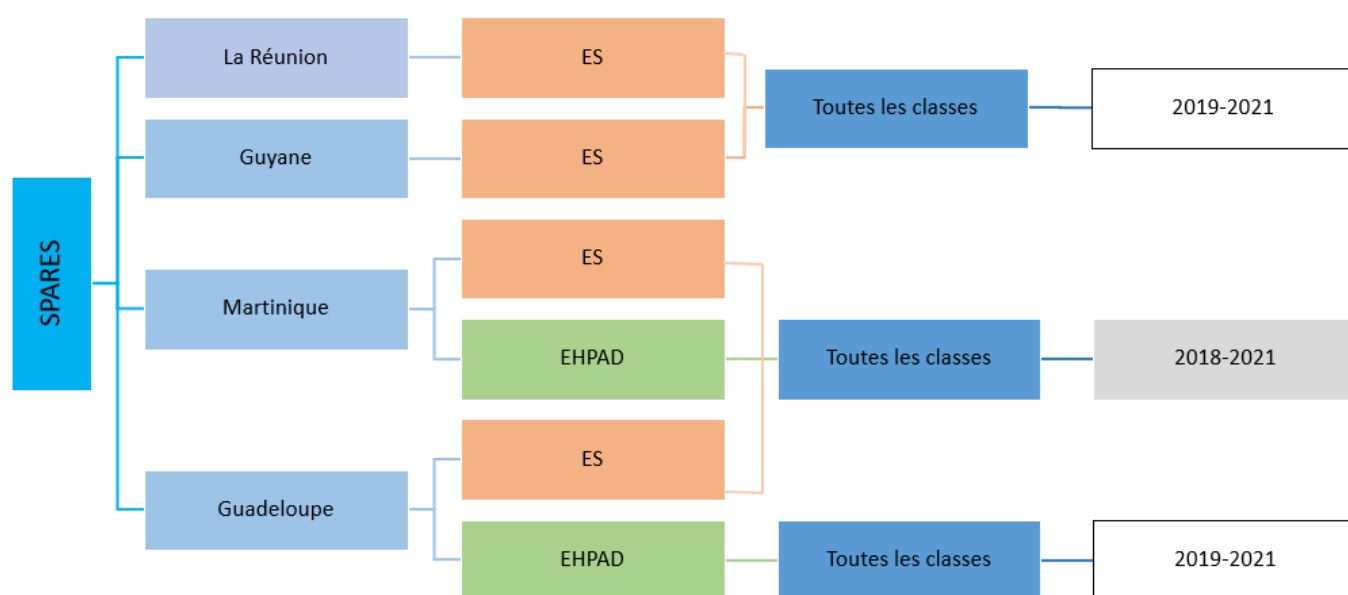


Figure 36 : Couverture temporelle du dispositif de surveillance SPARES des données de consommation antibiotiques en ES en Outre-Mer (2018-2021)

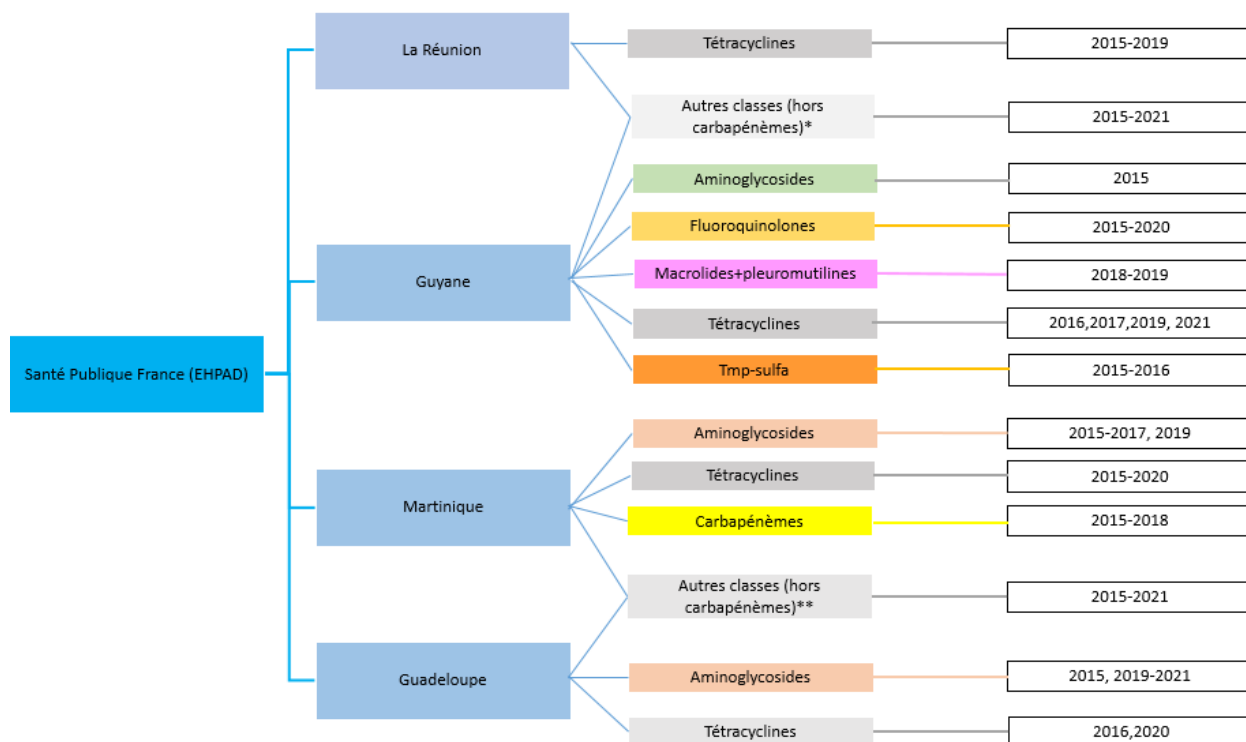


Figure 37 : Couverture temporelle du dispositif de surveillance Santé Publique France des données de consommation antibiotiques en EHPAD en Outre-Mer (2015 -2021)

*les autres classes (hors carbapénèmes) concernent tous les autres antibiotiques en dehors de ceux cités pour la zone géographique donnée. Ex : pour la Réunion, autres classes sont toutes les autres antibiotiques en dehors des tétracyclines et carbapénèmes.

Les données de vente des antibiotiques fournies par l'ANMV sont présentées pour les espèces suivantes : chien , chat, porc , bovins, volailles , chevaux et lapin (figure 38).

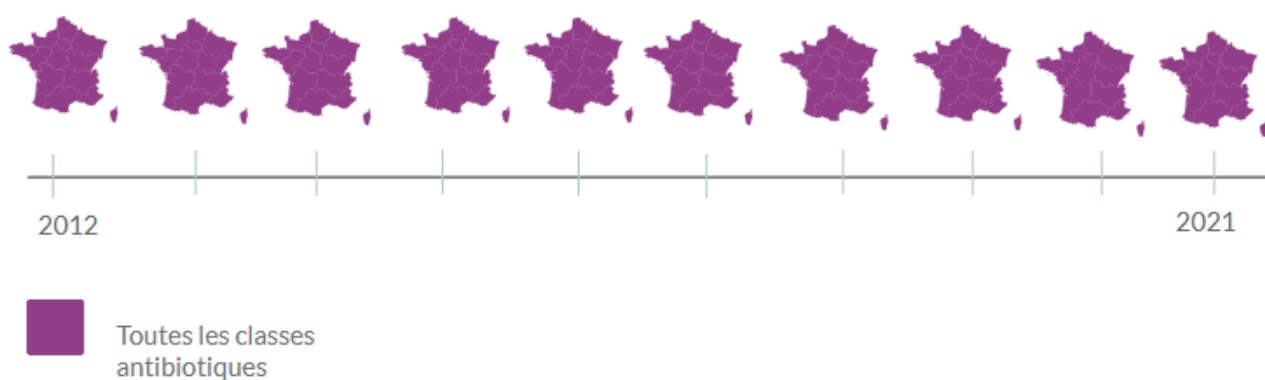


Figure 38 : Surveillance des données de vente des antibiotiques en France par l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV)

*Les données fournies ne sont pas régionales mais uniquement nationales

Discussion

Dans leur ensemble, les données fournies démontrent une richesse des acteurs et des données de surveillance : le réseau français contient un grand nombre d'acteurs impliqués dans la surveillance de l'AMR (au total 9 dispositifs) ainsi que de l'AMU (6 dispositifs) couvrant une large population aussi bien animale qu'humaine.

Les acteurs ont démontré une bonne disponibilité pour l'analyse et l'interprétation des données collectées, notamment lorsque la collecte a nécessité qu'ils génèrent de nouveaux indicateurs à partir des données brutes (par ex. proportion de *E. coli* pan-sensibles, souvent non calculées en routine), ou pour l'interprétation des différentes méthodes d'antibiogrammes utilisées (par ex. pour la classification des souches intermédiaires).

I. Couverture spatiale

La majorité des dispositifs en France métropolitaine ont des données de surveillance disponibles à une granulométrie régionale (voir départementale pour PRIMO). Néanmoins, les différentes figures présentées précédemment sur la couverture géographique de chacun des dispositifs de surveillance de l'AMR pour un couple antibiotique/ bactérie donné, démontrent une couverture hétérogène et incomplète pour certains dispositifs, par exemple ceux de l'ONERBA (qui inclut de nombreux dispositifs locaux et régionaux). Il est important de notifier cependant que la couverture géographique évolue avec le temps ; par exemple, PRIMO a vu sa couverture géographique augmenter significativement de 2018 à 2021 (29). Des données nationales ont été fournies, cependant, si l'analyse veut être plus fine géographiquement, les données non disponibles de certaines régions peuvent entraîner une perte de puissance pour l'analyse des tendances (l'analyse étant réalisée sur un nombre restreint de régions). Certaines régions pour lesquelles les données de résistance sont limitées (<30 souches par région) pourront néanmoins être prises en compte dans l'analyse nationale (agrégation des données issues des différentes régions).

Concernant l'AMU, globalement les données fournies par les dispositifs proviennent de toutes les régions de France, avec cependant des disparités pour les données de consommation des phénicolés en EHPAD. Certaines régions n'avaient pas de données : il était par conséquent, difficile d'interpréter si la consommation était quasi-nulle ou si les données n'étaient pas disponibles. En effet, certains dispositifs, lorsque la consommation est nulle, ne fournissent pas de données, ce qui entraîne leur exclusion lors de l'extraction.

Un des réseaux dont les données sont les plus complexes à intégrer dans l'analyse est l'ONERBA. Ce réseau présente une diversité de données de surveillance, du fait de son regroupement de 11 sous-dispositifs pertinents pour l'étude (au total 21 dispositifs en comptant ceux en dehors de l'étude) (30). Aussi, ce dispositif est très fragmenté, avec des périodes de suivi morcelées ainsi qu'une couverture spatiale différente pour chaque sous dispositif. Néanmoins, ce réseau pourrait contribuer à fournir des données sur des régions peu couvertes par d'autres dispositifs, en particulier sur la période antérieure à 2018 (date de mise en place des missions nationales PRIMO et SPARES). Une analyse plus fine devra être réalisée au cas par cas afin de sélectionner les données issues de l'ONERBA à retenir dans l'analyse, et d'éviter les doublons avec les taux de résistance issus d'autres dispositifs (choix de la valeur à retenir pour une même année, région, et combinaison bactérie-antibiotique).

II. Couverture temporelle

La quasi-totalité des données sont disponibles de 2012 à 2021, hormis cependant certaines périodes manquantes pour certaines bactéries et profils (*Salmonella* spp, *P. aeruginosa* C3G-R pour REA-REZO..). Cette période temporelle a été choisie (2012-2021) car considérée comme suffisante pour étudier l'évolution de l'AMR et l'AMU en France.

1. Données de résistance

En raison de sa longue histoire dans la surveillance de l'AMR depuis 1982(31), la couverture géographique de Résapath est relativement complète pour tous les couples bactéries/ antibiotiques, contrairement à d'autres dispositifs plus récents (ex : SPARES et PRIMO). En revanche, lors de la centralisation des données collectées, certains dispositifs ont présenté des périodes manquantes ou incomplètes. On peut citer à titre d'exemple l'ONERBA, qui possède des périodes de suivi morcelées et qui diffèrent selon le couple/ bactérie antibiotique (voir figure 8). Il y a également le dispositif DP One-Health, qui a des données de résistance pour le secteur animal uniquement depuis 2015. Enfin SPARES, bien que mis en place depuis 2018, n'a fourni des données qu'à partir de 2019. Si les sous-dispositifs de l'ONERBA peuvent fournir des données antérieures à 2018 pour compléter celles issues de missions nationales, les données issues de l'ONERBA restent limitées pour certaines bactéries (par ex. *Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* en secteur hospitalier) et certaines années (en particulier sur la période 2016-2018). Par conséquent, cela laisse des années de suivi manquantes qui feront défaut pour l'analyse statistique.

Les données de résistance en 2016 pour le CNR salmonelle n'étaient pas accessibles. Les données n'ont pas été extraites par les acteurs eux-mêmes, nous avons dû les récupérer sur les rapports annuels disponibles sur leur site. Cependant, il y avait un rapport manquant, celui de 2015.

2. Données d'usage

Les dispositifs fournissent des données sur la majorité des antibiotiques entre 2015 et 2021 sauf pour les phénicolés. A noter que pour les EHPAD, il n'est pas possible d'évaluer l'AMU avant 2015, car aucune donnée n'est disponible. Pour le secteur communautaire, elles ont bien été extraites par Santé Publique France de 2012 à 2021. Cependant, l'extraction n'était pas finalisée au moment de la rédaction de ce rapport ; ces données ont donc été exclues de l'analyse présentée ici.

En ES, nous avons collecté des données uniquement à partir de 2018, via le dispositif SPARES. La surveillance dans le secteur hospitalier avant SPARES était réalisée par le réseau ATB-raisin qui n'a pas été inclus ici(17), mais dont les données pourraient être collectées rétrospectivement (par ex. via le dispositif européen ESAC-Net) pour compléter la base de données initiée ici.

III. Bactéries et populations visées

Les couples bactérie-antibiotiques visés étaient largement couverts par les dispositifs de surveillance inclus dans l'étude, et présentaient des données généralement complètes. Le profil pan-sensible a été limité à *E.coli*, afin d'obtenir un indicateur synthétique des niveaux de résistance au sein d'une région ou d'un pays (32). Cet indicateur, utilisé aujourd'hui essentiellement dans le cadre de la surveillance à l'abattoir et dans les viandes, a été étendu ici aux autres dispositifs de surveillance chez l'homme et l'animal, afin d'explorer les associations avec les données de consommations dans les deux secteurs.

Le champ de surveillance du RESAPATH est très vaste et couvre de multiples combinaisons d'animaux et de couples bactéries antibiotiques. Une étude réalisée en 2020 et utilisant l'outil d'évaluation OASIS (outil d'évaluation des systèmes de surveillance), a montré que ce réseau était performant avec une bonne représentativité nationale(33). Un autre avantage significatif de ce réseau, est son implication dans la surveillance du portage clinique, ce qui permet d'élargir le champs de surveillance à des domaines autres que les animaux en abattoirs ou la viande fraîche.

Les CNR sont les principaux fournisseurs de données sur les salmonelles et les campylobacter de 2012 à 2020 en santé humaine (quelques données ONERBA et SPARES). Des changements dans la présentation des données issues du CNR salmonelles ont été notés à partir de 2015. Avant cette date, les données de résistance étaient présentées par sérotypes ; après 2015, les données étaient présentées tous sérotypes confondus. On peut considérer ce changement positif du point de vue du traitement

des données (analyse facilitée via un indicateur synthétique associé à *Salmonella* spp.). Cependant, du point de vue biologique, le fait de regrouper les données empêche de connaître la proportion de résistance d'un sérotype particulier (les proportions de résistance étant très variables d'un sérotype à l'autre).

Quant au CNR campylobacter, à partir de 2017, les données sont séparées entre secteur communautaire et hospitalier, ce qui n'était pas le cas avant cette date (données regroupées à toute la population française). Du fait de cette distinction pour les deux secteurs uniquement sur une courte période (4 ans), il pourrait être envisagé de fusionner les données issues des deux secteurs sur toute la période, même si cela limitera la pertinence et la finesse de l'analyse.

Si l'on analyse plus finement la surveillance en secteur vétérinaire, on peut voir que Résapath contient peu de données sur la *Salmonella* spp ainsi que les *Campylobacter* spp. Il y a peu de cas cliniques (plus chez les bovins) avec un portage fréquemment inapparent ce qui ne donne pas souvent lieu à un isolement dans le cadre d'investigations cliniques. Comme vu sur les figures 25 à 32, un point positif de la surveillance de Résapath est la diversité des espèces animales couvertes avec, par ailleurs, des données associées à l'espèce dinde qui ont pu nous être fournies et permettront d'être plus précis que simplement la généralisation à l'espèce volaille. Néanmoins, les périodes de suivi sont morcelées et différentes selon les espèces animales, *E. coli* est la seule bactérie qui présente une période complète de suivi de 2012 à 2021, sur toutes les espèces animales.

Concernant les données d'outre-mer issu de DP One Health, ces dernières sont moins détaillées avec la création d'une catégorie « ruminant » en dehors du modèle de collecte attendu.

IV. Redondances / doublons

Certains dispositifs de surveillance de l'AMR visent les mêmes populations cibles. Nous pouvons citer par exemple SPARES et REA-REZO, qui surveillent l'AMR dans les services de réanimation des ES de France métropolitaine. Il y a également SPARES et DP One Health pour la surveillance en ES pour les outre –mer. Et enfin, le réseau ONERBA surveille un grand nombre de populations cibles (ES et ville), en partie les même que SPARES, PRIMO et REA-REZO. Le point important à souligner ici, est que des données de ces différents dispositifs peuvent se recouper. Il sera important d'identifier les doublons lors de l'analyse statistique car ils donnent plus d'importance aux valeurs répétées.

V. . Hétérogénéité des méthodes

L'analyse critique s'est principalement focalisée jusqu'ici sur les disponibilités des données et les difficultés que peuvent entraîner une absence d'information sur une période temporelle ou sur une zone géographique donnée. Cependant, dans le modèle de collecte qui a été défini initialement, nous prenons également en compte les méthodes de détermination des souches résistantes, ainsi que les seuils et indicateurs utilisés par les dispositifs de surveillance. Il est important d'identifier s'il y a une hétérogénéité des méthodes entre dispositif car les systèmes de surveillance en France ne sont pas standardisés, à l'inverse de la collecte des données pour le JIACRA ou le CIPARS. Néanmoins si les méthodes, bien qu'hétérogènes entre dispositifs, restent les mêmes sur toute la période d'observation, cela impacte seulement les valeurs absolues, et non pas forcément les tendances et associations.

Pour le secteur humain, globalement, les référentiels et les seuils sont les mêmes entre dispositifs. Ces derniers utilisent comme référentiel l'EUCAST-CASFM, et le seuil clinique-CBP (voir figure tableau 4). Pour le secteur animal, Résapath ainsi que DP One-Health, utilise le CASFM vétérinaire ainsi que le seuil épidémiologique ECOFF. Par conséquent, pour un premier état des lieux, on constate une homogénéité dans les méthodes, ce qui entraîne une bonne comparabilité dans la qualité des données. Cependant, récemment, après plusieurs années de consultations des Comités Nationaux Européens, l'EUCAST a modifié ses référentiels en août 2018. Par la suite, en 2019, la société française de microbiologie a redéfini pour les antibiogrammes la catégorisation clinique de sensibilité des bactéries aux antibiotiques (34). Ce changement en 2019 de l'EUCAST-CASFM, a été pris en compte de façon progressive par les laboratoires contribuant aux différents dispositifs. Des différences sont donc à constater concernant les référentiels utilisés par les laboratoires et dispositifs, et ceci peut entraîner une difficulté dans la comparabilité des données au cours du temps (y compris celles issues d'un même dispositif). A ce jour, après de nombreux échanges avec les acteurs du projet à propos de la classification des intermédiaires, les systèmes de surveillance les excluent de la catégorie des souches résistantes, et les classent soit dans les sensibles ou dans une catégorie intermédiaire à part (ex: CNR). Cela évite les données qui peuvent être biaisées par l'intégration de souche intermédiaire avec les résistantes. Toutefois les acteurs des dispositifs concernés se sont assurés de la faible proportion de souches intermédiaires au sein des bases de données (<5%).

Par ailleurs, en 2014, les abattoirs connaissent également une modification de leurs plans de surveillance avec notamment des changements concernant la contamination par *Salmonella* spp. des carcasses de volailles lors de l'abattage ainsi que de la résistance aux antibiotiques des souches isolées(35).

VI. Comparaison avec JIACRA ou CIPARS

Au début de ce travail, il a été présenté deux rapports ayant une démarche intégrée, le JIACRA ainsi que le CIPARS. L'un des avantages de la surveillance française dans le secteur animal, et qui n'est pas présent dans le JIACRA, est le dispositif Résapath. En effet, ce dernier a un rôle majeur dans la fourniture des données de résistance des animaux malades provenant des vétérinaires et nous avons pu observer la richesse des données que peut apporter ce réseau, en plus de la surveillance en abattoir. Un nouveau réseau européen nommé EARS-vet (36), inspiré du Résapath français est actuellement en cours de construction et piloté par l'ANSES

Autre intérêt de cette analyse, notamment pour le secteur vétérinaire, est la distinction des espèces animales pour l'AMU. Le CIPARS présente des données de résistance par espèce animale (dinde, porc..) et le JIACRA utilise des estimations d'usage pour les porcs et volailles.. L'un des avantages de notre analyse, est qu'elle fait la différence entre les animaux de compagnie, ainsi que les animaux de rente.

Pour le secteur humain, il y a des similitudes avec le JIACRA et le CIPARS, aussi bien pour l'AMU ou l'AMR, avec la distinction en secteur communautaire et hospitalier. Cependant, une population n'est pas mentionnée dans ces deux rapports, il s'agit des bactéries isolées en ville et en EHPAD. Les données de cette population cible sont relativement importantes en volume et méritent d'être intégrées à l'analyse.

A l'instar du JIACRA et du CIPARS et malgré la perspective One Health recherchée ici, les données qui ont été fournies ne contiennent pas des taux de résistance dans l'environnement. De nombreuses publications scientifiques pointent l'impact de la présence d'antibiotiques dans l'environnement qui peut être à l'origine du maintien ou de la création de résistance dans des niches environnementales, d'où l'intérêt d'intégrer cette surveillance à l'analyse(37). Avec le lancement du méta-réseau PROMISE, un volet environnemental sera amorcé ce qui permettra d'avoir une vision plus large et « One Health » de la surveillance de la résistance .

Recommandations

I. . Recommandations à court-terme

On peut considérer à ce jour, une liste de couples bactérie-antibiotique, inspirée de ce qu'ont convenu l'EMA, l'ECDC ainsi que l'EFSA : *E.coli* productrices de carbapénémases (carba-R), les *E.coli* C3G-R, les SARM, les *Salmonella* spp résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} générations et *Campylobacter* spp résistants aux fluoroquinolones. Pour les *Salmonella* spp et les *Campylobacter* spp, ce sont les profils qui ressortent le plus dans les dispositifs de surveillance en France , uniquement le profil C3G-R est présent pour les *Salmonella* spp en hospitalier (SPARES) et le profil FQ-R pour le *Campylobacter* spp est retrouvé chez le CNR .

Au vu des données disponibles qui nous ont été fournies par les différents dispositifs de surveillance, il faut considérer les couples / bactéries antibiotiques les mieux couverts aussi bien géographiquement que sur l'échelle temporelle choisie (2012-2021). Par conséquent, les indicateurs que l'on sélectionnerait en priorité sont *E.coli* résistantes aux carbapénémases, aux céphalosporines et aux fluoroquinolones , et les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). Ces indicateurs peuvent être amenés à être modifiés selon les résultats de l'analyse des données qui permettront de juger de la variabilité des usages et taux de résistance.

Concernant la période de temps sur laquelle on peut faire des analyses, nous avons vu en santé humaine, que seul l'ONERBA fournissait des données avant 2018, et que ce dispositif était très fragmenté. Seul PRIMO et SPARES ont des données complètes, ce qui nous ramène à considérer que la période la plus apte pour cette analyse est de 2018 à 2021 (seulement sur 3 ans). De même pour l'usage des antibiotiques, on peut considérer la même période d'étude (2018-2021), car les données disponibles pour les ES sont seulement fournies par SPARES à partir de 2018 pour l'instant.

Nous avons vu au cours de la collecte de données que certains dispositifs n'avaient pas la même catégorisation des souches intermédiaires et résistantes, ce qui a pu amener parfois à leur mélange. Pour cette analyse (et les prochaines), il faut bien évidemment exclure les souches intermédiaires mêmes si ces dernières représentent une proportion négligeable par rapport aux résistantes.

II. Recommandations à long-terme

Des recommandations sont à faire sur une standardisation des seuils et des référentiels utilisés par les différents réseaux de surveillance. Il serait judicieux que les dispositifs en secteur humain soient

harmonisés pour le seuil EUCAST-SFM actualisé en 2019, dans le but d'obtenir une meilleure comparabilité des données pour les prochaines analyses.

Nous avons vu que certains dispositifs couvrent les mêmes populations cibles (ONERBA, SPARES et REA-REZO pour les ES) ce qui pouvait conduire à générer des doublons. Il serait judicieux de sélectionner, pour les prochaines analyses, les dispositifs qui comportent la couverture géographique la plus complète. Prenons l'exemple pour les ES, nous considérons à ce jour, que le dispositif SPARES fournit des données à l'échelle régionale, avec un taux de participation des laboratoires élevé, permettant une bonne couverture de l'activité nationale (Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021).

Il serait judicieux d'intégrer les potentiels effets de la co-sélection des résistances. Ceci permettrait d'associer la résistance de certaines souches bactériennes à l'utilisation d'autres classes d'antibiotiques (usage hétérologue de molécules)(38).

Même si la collecte a reposé sur des données déjà disponibles de la part des différents dispositifs, le processus d'extraction et de transmission est assez chronophage et fastidieux pour les acteurs impliqués dans la surveillance. Il serait intéressant de créer une base contenant les données de résistance et d'usage des antibiotiques et qu'elle puisse être accessible pour tous les acteurs de la surveillance de l'AMR et de l'AMU . Ce partage des données de surveillance est l'un des objectifs du méta-réseau PROMISE, et pourrait faciliter les analyses communes entre dispositifs.

Conclusion

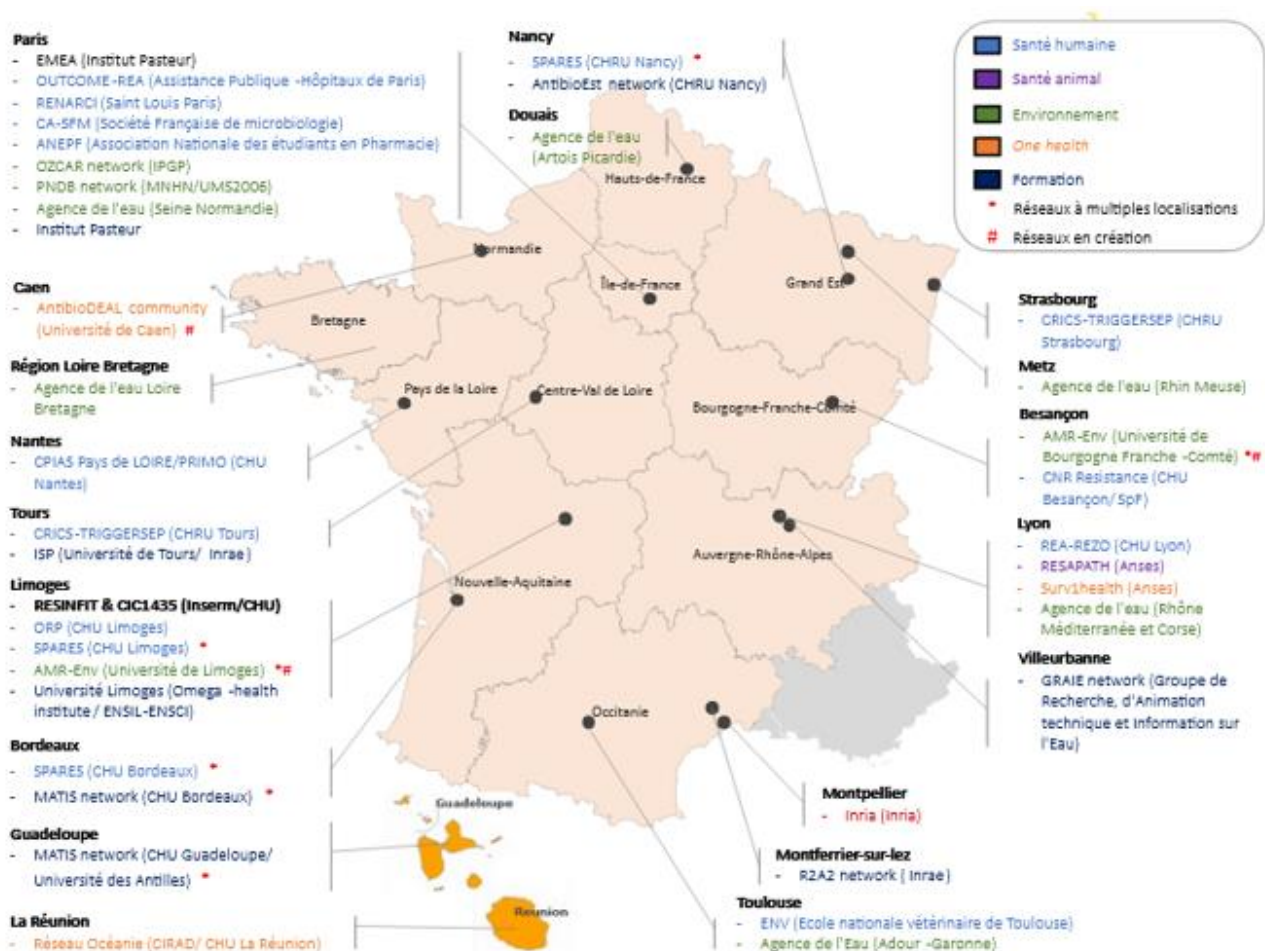
L'objectif initial de ce travail était de comprendre l'organisation et le fonctionnement des différents réseaux français de surveillance, de centraliser les données de surveillance extraite par les différents acteurs du méta-réseau PROMISE et du projet Integr-AMR et d'émettre des recommandations pour une analyse intégrée des données. La description et l'analyse de chacun des fichiers de données des dispositifs de surveillance a mené à l'identification de plusieurs points positifs comme i) une diversité des données de surveillance couvrant de multiples couples bactéries / antibiotiques, ii) une granulométrie géographique intéressante pour une analyse fine de l'AMR en France (à l'échelle régionale) et iii) une diversité des populations animales et humaine visées par la surveillance de l'AMU et de l'AMR sur l'échelle de temps choisie. Certains dispositifs, de par leur histoire comme le Résapath, ont une couverture temporelle et géographique plus conséquente, contrairement à certains systèmes de surveillance en santé humaine qui ont été mis en œuvre plus récemment (SPARES et PRIMO). Ces derniers viennent compléter les anciens dispositifs plus fragmentés aussi bien sur la couverture spatiale que régionale (ONERBA et MedQual-ville). Dans un contexte où les systèmes de surveillance de l'AMR et de l'AMU devraient être améliorés en médecine vétérinaire et humaine, il s'agit d'avoir des systèmes de surveillance standardisés pour une analyse avec des données comparables tout comme le JIACRA et le CIPARS. Pour les analyses statistiques à venir, une liste de couples bactéries/ antibiotiques à étudier en priorité a été établie à partir de la liste des indicateurs préconisés par les trois agences européennes ainsi que les résultats obtenus des données extraites par les dispositifs.

Couples bactéries/ antibiotiques ciblés pour les prochaines analyses :

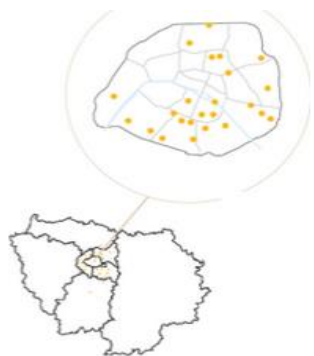
- *E.coli* résistantes aux carbapénémases
- *E.coli* résistantes aux céphalosporines
- *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones
- *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM)

Annexe :

Annexe 1 Acteurs et répartition régionale du méta-réseau PROMISE



Annexe 2 : Couverture géographique des sous-réseaux de l'ONERBA (hors EARS-Net France) (Source : <http://onerba.org/>)



APHP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris).



Réseau MEDQUAL



Réseau microbiologistes du Nord Pas de Calais



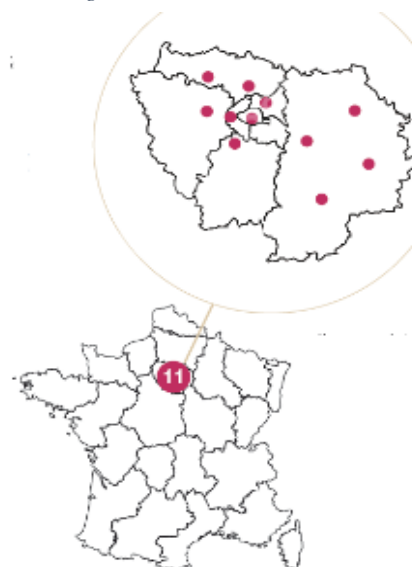
C-CLIN Paris Nord et C-CLIN Sud-Ouest



Réseau OSCAR



Réseau COL BVH



Réseau microbiologiste Ile de France



AZAY Résistance

Annexe 3 Dispositifs de surveillance de la résistance en France avec seuils référentiels, populations respectives

Dispositif	Population	Seuil		Référentiel	
		Epidémiologique ECOFF	Clinique-CBP	EUCAST-CASFM humain	CASFM vétérinaire
PRIMO	Ville. EHPAD		X		
				X	
SPARES	ES, ES-hémoculture.		X	X	
Rea-Rézo	ES,ES-hémoculture.		X	X	
ONERBA	ES, ES-hémoculture, ville		X		
DP ONE HEALTH	ES, ES-hémoculture,		X	X	
	Ruminant, Porcin, Volailles, Chien, Chat, Lapin	x			x
Résapath	Chien, Chat, Porc, Lapin, Cheval, Bovin, Veau.	X			X
CNR Salmonelle	ES		x	X	
CNR Campylobacter	<u>Avant 2017</u> : Population générale <u>Après 2017</u> : ES, Ville		x	X	
LNR	Animaux de rente	X			X
Santé Publique France	EPHAD, ville		x	X	

Annexe 4 Dispositifs de surveillance de la résistance en France avec indicateurs AMU et populations respectives

Dispositif	Population	Indicateur AMU
ANMV	Animaux de compagnie (cheval, chien ,chat) Animaux de rente (porc, bovin, lapin)	ALEA
Santé Publique France	Ville	DDD/1000 habitants/ jours
	EPHAD	DDD/1000 jours d'hébergements
SPARES	ES	DDD/1000 jours d'hospitalisations
	EPHAD	DDD/1000 jours d'hébergements
ITAVI	Volaille	
INAPORC	Porc	
IDELE	Veau	

Bibliographie

1. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Antimicrobial resistance plasmid reservoir in food and food-producing animals | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0147619X18300660?token=B25BCC95211CEB3F25F56D0C100E7D5325EF743B0670B5E9A07EFAF472F4BFF1B59B379CE83E48818BB2DC1535D3233B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221101084313>
3. European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-work/disease-and-laboratory-networks/EURGen-net>
4. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021 - Trends from 2010 to 2021 (Twelfth ESVAC report).
5. Finley RL, Collignon P, Larsson DGJ, McEwen SA, Li XZ, Gaze WH, et al. The Scourge of Antibiotic Resistance: The Important Role of the Environment. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2013;57(5):704-10.
6. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763>
7. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 mai 2015;112(18):5649-54.
8. La métaphylaxie, une prévention efficace contre l'antibiorésistance | SIMV [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.simv.org/actualite/la-m%C3%A9taphylaxie-une-pr%C3%A9vention-efficace-contre-l%E2%80%99antibior%C3%A9sistance>
9. Chang Q, Wang W, Regev-Yochay G, Lipsitch M, Hanage WP. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evol Appl*. mars 2015;8(3):240-7.
10. EMA. Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/cvmp/antimicrobial-advice-ad-hoc-expert-group-ameg>
11. Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>
12. Lutte et prévention en France - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

13. Hummel R, Tschäpe H, Witte W. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J Basic Microbiol.* 1986;26(8):461-6.
14. Résistance aux antimicrobiens: nouveau plan d'action de la Commission pour intensifier la lutte contre ce phénomène [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_17_1762
15. Canada PHA of. About CIPARS: Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) [Internet]. 2021 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated-program-antimicrobial-resistance-surveillance-cipars/about-cipars.html>
16. Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis.* janv 2010;16(1):48-54.
17. SPARES : Surveillance et prévention de la RATB en établissements de santé [Internet]. Centre d'Appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://cpias-occitanie.fr/surveillance-et-prevention-de-la-ratb-en-etablissements-de-sante/>
18. Rea-Rezo : surveillance et prévention des IAS en réanimation [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://rearezo.chu-lyon.fr/>
19. REPIAS PRIMO [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://antibioresistance.fr/>
20. Historique des CNR [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/historique>
21. Activités de référence du laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/activit%C3%A9s-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-du-laboratoire-de-ploufragan-plouzan%C3%A9-niort>
22. Arrêté du 1er août 2018 relatif à la surveillance et à la lutte contre les infections à *Salmonella* dans les troupeaux de l'espèce *Gallus gallus* en filière ponte d'œufs de consommation.
23. Décision d'exécution (UE) 2020/1729 de la Commission du 17 novembre 2020 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales et abrogeant la décision d'exécution 2013/652/UE [notifiée sous le numéro C(2020) 7894] (Le texte en langue anglaise est le seul faisant foi.) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 17, 2020. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2020/1729/oj/fra
24. Le Résapath [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9sapath>
25. ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf>
26. Collineau L, Bourély C, Rousset L, Berger-Carbonne A, Ploy M, Pulcini C, et al. Towards One Health surveillance of antibiotic resistance, use and residues of antibiotics in France: characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the

environment [Internet]. medRxiv; 2022 [cité 19 déc 2022]. p. 2022.11.14.22281639. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.14.22281639v1>

27. Action 2 - Résultats des AAP structurants du PPR Antibiorésistance : 3 projets retenus [Internet]. Interface nationale ANTIBIORÉSISTANCE. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://ppr-antibioresistance.inserm.fr/fr/projets-actions-soutenus/action-2-resultats-des-aap-structurants-du-ppr-antibioresistance-3-projets-retenus/>
28. The ATC/DDD Methodology [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>
29. Collineau L, Godebert E, Thibaut S, Lemenand O, Birgand G, Caillon J, et al. Evaluation of the French surveillance system for epidemiological surveillance of antimicrobial resistance in the community and nursing homes. *JAC-Antimicrob Resist*. août 2022;4(4):dlac078.
30. Charte des réseaux – Onerba [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <http://onerba.org/onerba1/charte-des-reseaux/>
31. Mader R, Jarrige N, Haenni M, Bourély C, Madec JY, Amat JP, et al. OASIS evaluation of the French surveillance network for antimicrobial resistance in diseased animals (RESAPATH): success factors underpinning a well-performing voluntary system. *Epidemiol Infect*. 20 avr 2021;149:e104.
32. Ecdc EP on BH (BIOHAZ), Use (CVMP) EC for MP for V. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA J*. 2017;15(10):e05017.
33. Mader R, Jarrige N, Haenni M, Bourély C, Madec JY, Amat JP, et al. OASIS evaluation of the French surveillance network for antimicrobial resistance in diseased animals (RESAPATH): success factors underpinning a well-performing voluntary system. *Epidemiol Infect*. 20 avr 2021;149:e104.
34. CASFM2019_V1.0.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf
35. Marault M, Itié-Hafez S, Morel V, Berta-Vanrullen I, Granier SA, Danan C. Surveillance programmée de la contamination par *Salmonella* spp. des viandes fraîches de volaille au stade de l'abattoir et de la résistance aux antibiotiques des souches isolées en 2014.
36. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, et al. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Eurosurveillance*. 28 janv 2021;26(4):2001359.
37. Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*. 30 mars 2018;23(4):795.
38. JIACRA III - Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and animals [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/third-joint-interagency-antimicrobial-consumption-and-resistance-analysis-report>

