



Noms : LACMAGO TCHOFOR

Prénoms : *Isabelle Laurence*

RAPPORT DE STAGE DE DEUXIÈME ANNÉE, promotion 2024

**Analyse intégrée des données de surveillance de
l'antibiorésistance et de l'usage des antibiotiques
chez l'Homme et l'animal en France**

Réalisé au laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort
PLOUFRAGAN (22440)

Du 05 Juin au 08 Septembre 2023

Maitre de stage :

CLAIRE CHAUVIN

LUCIE COLLINEAU

Référent pédagogique :

MYRIAM VIMOND

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce rapport.

Je remercie mes maîtres de stage Claire CHAUVIN et Lucie COLLINEAU, de m'avoir accepté comme stagiaire, pour leur disponibilité, leur attention à chacune de mes préoccupations et de leur confiance. Au-delà de leur encadrement minutieux, leurs conseils, relectures et commentaires ont été précieux pour la réussite de ce rapport.

Je remercie les membres de l'unité EPISABE ainsi que mes collègues stagiaires qui ont oeuvré pour que cette expérience professionnelle se déroule dans un confort impeccable et inattendu.

RÉSUMÉ

L'antibiorésistance est un grave problème de santé publique. Les études ont montré qu'une utilisation abusive d'antibiotiques accélère ce phénomène et que les gènes de résistance peuvent se transmettre d'une bactérie à une autre. A l'aide des données fournies chez l'homme et l'animal par six dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance et trois dispositifs de surveillance de la consommation d'antibiotiques, nous avons mené une analyse pour le couple *E.coli* panS afin de savoir quel regard porter sur la consommation d'antibiotiques en France. Après une description des données retenues, nous avons utilisé quatre méthodes statistiques pour analyser les associations statistiques existantes entre l'usage et la multi-sensibilité des *E.coli* dans les populations animales et humaines.

Il semble que dans toutes les populations humaines et la plupart des populations animales, il existe une corrélation négative entre l'utilisation globale d'antibiotiques et la multi-sensibilité, à l'exception des bovins, où l'association semble être positive.

Mots-clés : antibiorésistance, multi-sensibilité, antibiotiques, association statistique.

Sigles et abréviations

ALEA	: Animal level of exposure to antibiotics
AMR	: Antibiorésistance (pan sensibilité)
AMU	: Antimicrobial usage
ANMV	: Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
DDJ	: Dose définie journalière
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EHPAD	: Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPISABE	: Epidémiologie, santé et bien-être
ES	: Etablissement de santé (=hôpital)
JIACRA	: Joint interagency antimicrobial consumption and resistance analysis
LNR	: Laboratoires nationaux de référence
panS	: proportion de pan sensible (multi sensible)
PRIMO	: Surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins en ville et en secteur médico-social
Résapath	: Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes isolées de l'animal
SPARES	: Surveillance et prévention de la résistance bactérienne en établissements de santé
SPF	: Santé publique France
Ville	: médecine de ville

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	i
Résumé	ii
Sigles et abréviations	iii
Liste des tableaux	vi
Table des figures	viii
Introduction	1
1 Environnement du stage	2
1.1 Présentation de l'organisme	2
1.2 Maître de stage et insertion	3
2 Problématique et données	4
2.1 Enjeux et difficultés du problème	4
2.2 Présentation des données	5
2.3 Statistiques descriptives	7
2.3.1 Brève description des valeurs AMR et AMU dans les populations humaines	7
2.3.2 Les populations animales	9

3	Inférence statistique	11
3.1	Les méthodes statistiques utilisées	11
3.1.1	Le coefficient de corrélation de Spearman	11
3.1.2	La régression logistique	11
3.1.3	Econométrie des données de panels	12
3.1.4	(K+1)-tableaux	13
3.2	Résultats dans les populations animales	13
3.2.1	Un modèle de régression unique	14
3.2.2	Inférence dans chaque population animale	14
3.3	Résultats dans les populations humaines	15
3.3.1	ES	16
3.3.2	EHPAD	16
3.3.3	Ville	17
3.4	Entre populations	18
3.4.1	La résistance chez l'animal affecte la sensibilité chez l'homme? .	19
	Conclusion	21
	Bibliographie	a
4	Annexes	b
4.1	description du jeux de données	c
4.2	Inférence statistique	f
	Bilan personnel de l'expérience et des compétences acquises	o

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Description des valeurs AMR et AMU dans les populations humaines .	8
3.1	Présentation des modèles de régression utilisés	12
3.2	Coefficient de corrélation de Spearman entre la pan-sensibilité et la consommation d'antibiotiques dans les populations animales	14
3.3	Resultat des régressions logistiques pour différentes populations animales	15
3.4	Resultat des régressions logistiques dans les ES	16
3.5	Resultat des différents modèles de régressions dans les EHPAD	17
3.6	Resultat des différents modèles de régressions en ville	18

TABLE DES FIGURES

2.1	Répartition des données par dispositif de collecte et par population ciblée	6
2.2	Distribution de la valeur AMR par an	7
2.3	Evolution nationale de la sensibilité aux antibiotiques par population .	9
2.4	Evolution de la consommation totale d'antibiotique dans les populations animales	10
3.1	Représentation de la pan-sensibilité en fonction de l'ALEA	14
3.2	Matrice de corrélation entre population de la multisensibilité entre population en 2020	18
3.3	Coefficient de regression de l'analyse multibloc en 2020	20
4.1	Différentes associations possibles entre populations, usage et résistances et antibiotiques	b
4.2	Une photo de l'unité EPISABE	c
4.3	Distribution globale de la valeur AMR par secteur.	c
4.4	Répartition de la sensibilité aux antibiotiques dans toutes les populations par dispositif de collecte	d
4.5	Distribution de la valeur AMR dans les populations humaines	d

4.6	Répartition de la consommation totale d'antibiotique dans la population humaine	e
4.7	Répartition de la consommation totale d'antibiotiques dans la population humaine par région	e
4.8	Heatmap des coefficients de corrélation de spearman dans les populations humaines	f
4.9	Représentation de la Valeur AMR en fonction de l'ALEA	g
4.10	Résultat de la regression logistique chez l'animal	g
4.11	Analyse des résidus de la regression logistique dans les populations animales	h
4.12	Représentation de la proportion de pan sensibilité en ES et ES-hemoculture en fonction de l'usage en ES	i
4.13	Représentation de la proportion de pan sensibilité en fonction de l'usage en EHPAD	j
4.14	Représentation de la probabilité de pansensibilité en fonction de l'usage en Ville	k
4.15	Résultat modèle de regression logistique chez l'Homme	l
4.17	Représentation des résultats d'analyse descriptives des k tableaux . . .	m
4.18	Représentation du niveau d'importance des variables et des blocs de variables	n

Introduction

L'augmentation de l'antibiorésistance ne montre aucun signe de ralentissement, entraînant un triste bilan de 700 000 décès dans le monde. En France, 125 000 infections par an sont liées à des bactéries multirésistantes causant 5 500 décès par an [3]. L'antibiorésistance représente ainsi un problème majeur de santé publique et pourrait compromettre toutes les avancées que la médecine a effectuées depuis plus de 70 ans.

Encore appelée résistance aux antibiotiques, l'**antibiorésistance** est un phénomène qui consiste pour une bactérie à développer des mécanismes de défense lui permettant d'échapper à l'action des médicaments. Lorsqu'une bactérie devient résistante, cela s'inscrit dans ses gènes. En se multipliant, la bactérie transmet son matériel génétique à sa descendance. Elle est également capable de transmettre les éléments génétiques, supports des résistances à d'autres espèces bactériennes [4].

S'il est désormais connu que l'usage des antibiotiques favorise la résistance bactérienne et que les bactéries peuvent être transmises entre les animaux, les denrées produites ou l'environnement et l'Homme, il existe peu d'études mettant en relation l'ensemble des données disponibles (cf. Figure 4.1). Un rapport Européen (JIACRA) [2] basé sur les données de surveillance des Etats Membres, a posé les jalons d'une analyse intégrée permettant d'estimer des forces d'association entre les résistances bactériennes et les usages d'antibiotique au sein des populations humaines et animales.

En 2021, des initiatives françaises ont été mises en place ayant pour objectif de tester la faisabilité d'un rapport JIACRA-like à l'échelle française. Ce qui a permis aux différents dispositifs de surveillances de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques de réunir leurs informations.

L'objectif de notre travail est d'analyser les différentes associations statistiques possibles entre le niveau d'antibiorésistance et la consommation d'antibiotique pour le couple ¹ *E.coli* pan-sensible ² dans les populations humaines et animales. Pour cela, dans une première partie nous décrivons l'usage totale des antibiotiques et la multisensibilité de *E.coli* dans chaque populations de 2012 à 2021. Dans une deuxième partie, nous analyserons d'une part les différentes associations dans chaque population et d'autre part nous tiendrons compte de quelques instruments pour faire une analyse plus globale.

1. Au vu de son importance en épidémiologie et de la possibilité de généralisation des résultats

2. Le profil pan-sensible permet de mesurer la sensibilité à plusieurs antibiotiques et d'obtenir un indicateur synthétique de résistance au sein des régions. Une bactérie est dite pan-sensible si elle ne résiste à aucun des antibiotiques considérés

CHAPITRE 1

ENVIRONNEMENT DU STAGE

1.1 Présentation de l'organisme

Créée en 2010 de la fusion de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et de l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est un établissement public administratif placé sous la tutelle des ministères chargés de l'Agriculture, de la Consommation, de l'Environnement de la Santé et du Travail. Elle surveille la santé humaine, animale et végétale et examine les questions sanitaires de manière globale en prenant en compte les expositions auxquelles les gens peuvent être soumis. Elle informe les autorités compétentes, répond à leurs demandes d'expertise et exerce ses missions en étroite relation avec ses homologues européens. L'agence comprend 9 laboratoires de référence et de recherche implantés sur 18 sites.

Ce stage s'est effectué au laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort sur le site de Beaucemaine, dans l'unité Epidémiologie, Santé et Bien Etre (EPISABE). Cet unité mène des travaux de recherche scientifique non seulement dans les domaines du bien-être des animaux, de la santé animale et de la santé publique vétérinaire mais aussi sur l'antibiorésistance. La figure 4.2 présente les membres de cette unité.

1.2 Maitre de stage et insertion

Ce stage est encadré par deux tutrices : Claire CHAUVIN et Lucie COLLINEAU.

Claire et Lucie sont toutes les deux vétérinaires épidémiologistes. Elles sont titulaires d'un doctorat vétérinaire et d'une thèse d'université. Elles dirigent des projets de recherche, essentiellement en pharmaco-épidémiologie appliquée aux antibiotiques (études du lien entre usage antibiotiques et résistance bactérienne). Claire travaille à l'ANSES de Ploufragan et Lucie à l'ANSES de Lyon.

Ce stage s'inscrit dans le cadre du projet de transversalité avec l'Anses Lyon *Integr-AMR* et le *meta-réseau PROMISE*.

Financé par le programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance (PPR-AMR) et piloté par l'Inserm, PROMISE est un méta-réseau regroupant un ensemble d'acteurs professionnels engagés dans la lutte contre l'antibiorésistance en santé humaine, animale et dans l'environnement. Il a pour but de favoriser les synergies par la création d'une communauté « *One Health* ».

Le Projet *Integr-AMR* a pour objectif d'explorer la faisabilité d'un rapport conjoint JIACRA-like reposant sur les données françaises de résistance et de consommation d'antibiotiques chez l'homme et l'animal. Il est financé par l'AMI transversalité de l'Anses et est soutenu par le méta-réseau PROMISE.

CHAPITRE 2

PROBLÉMATIQUE ET DONNEES

2.1 Enjeux et difficultés du problème

Le premier enjeu est de faire paraître un article scientifique à l'issue du stage. Ainsi une certaine rigueur scientifique s'impose et nous devons apporter un soin à la présentation et à l'interprétation des résultats. Il y a aussi des enjeux propres à l'étude. Ce sont surtout des enjeux de santé publique. En effet, connaître les associations existantes entre les résistances bactériennes au sein des populations animales et humaines et les usages antibiotiques dans ces deux populations permettra d'adopter de meilleures décisions et réglementations pour améliorer la santé.

Notre étude a été confrontée à plusieurs difficultés. Tout d'abord, nous n'avions pas accès à toutes les informations dont nous avons besoin. Par exemple, les données de résistance étaient absentes dans certaines régions pour certaines populations animales en raison de la distribution des populations animales et de la couverture des dispositifs de surveillance. De plus, nous avons travaillé avec des données historiques et avons été tributaires de ce qui était disponible. En plus, les données sont multiples, hétérogènes et proviennent de plusieurs dispositifs (sources) ne respectant pas toujours les mêmes nomenclatures (de régions).

2.2 Présentation des données

Les données ont été collectées de 2012 à 2021. Elles proviennent de 6 dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance et de 3 dispositifs de surveillance de l'usage des antibiotiques. Elles sont collectées dans deux espèces (animale et humaine) dans les régions (excepté Mayotte) de la France. Nous disposons aussi des données nationales.

Dans les fichiers de surveillance de l'antibiorésistance, chaque ligne est une combinaison des items : *dispositif, objet, année, population, région, département, bactérie, profil de résistance, référentiel, seuil, indicateur AMR, valeur et effectif AMR et classe antibiotique*. Nous avons extrait les lignes correspondants au couple **E.coli** (bactérie), **pan-sensible**(profil de resistance). L'indicateur de résistance est la valeur AMR. Il correspond à la proportion de souches testées pan-sensibles (nombre de souches multi-sensibles rapporté au nombre total de souches testées vis à vis des antibiotiques considérés). Le niveau de précision est rapporté par l'effectif AMR (nombre d'isolats testés).

Dans les fichiers d'usage en population humaine, la combinaison correspond à : *dispositif, objet, annee, population, region, departement, classe d'antibiotique, indicateur AMU et valeur AMU*. Nous avons regroupé les données pour avoir l'usage total par (population,region,année). L'indicateur d'utilisation (AMU) repose sur les doses définies journalières (DDJ)¹. En ville et dans les établissements de santé, il est mesuré en DDJ/1000 jours d'hospitalisation et en DDJ/1000 jours d'hébergement dans les établissements d'hébergement. L'utilisation d'antibiotiques dans la population animale est mesurée par l'ALEA (*Animal Level of Exposure to Antimicrobials*)². Il est calculé sur la base des ventes de produits antibiotiques et prend en compte les différences d'activités (de posologies) entre chaque antibiotique et la durée d'administration. Nous disposons des données d'utilisation sur 6 populations animales.

Dans la population animale, les données de résistance sont fournies par Résapath et LNR. Les données d'utilisation sont fournies par l'ANMV (pour bovins, chats et chiens, chevaux, lapins, volailles, porcs). Les données de résistance ne comportant pas directement les populations bovins et "chats et chiens", nous les avons obtenues en pondérant par la biomasse de chaque espèce par an.

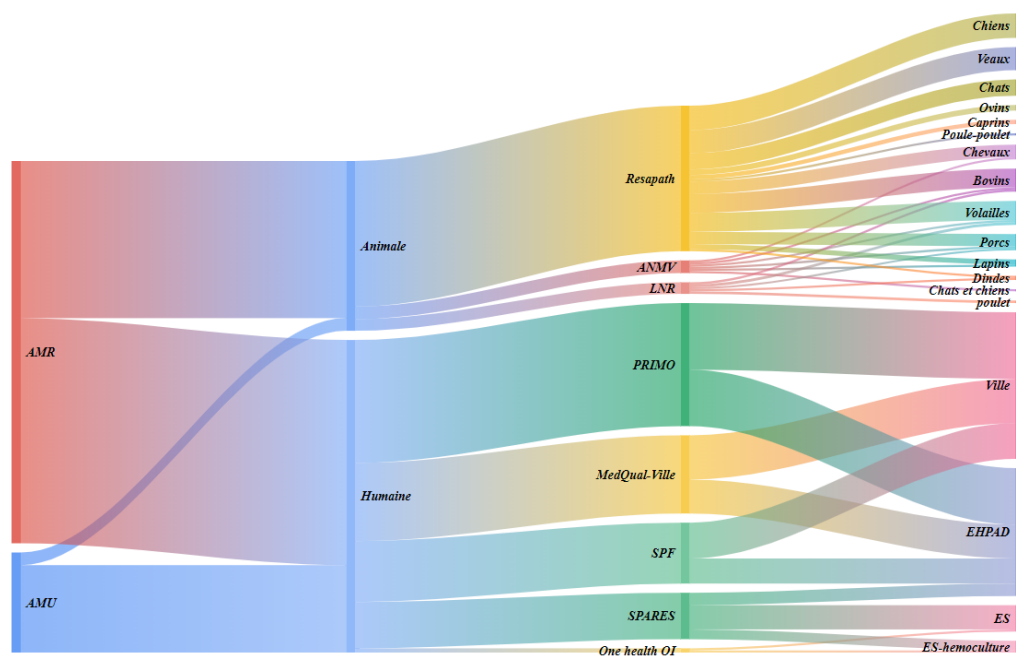
1. c'est la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70kg d'une substance utilisée dans son indication principale.

2. est obtenu en divisant la biomasse traitée par la masse de la population animale qui peut potentiellement être traitée.

2.2. PRÉSENTATION DES DONNÉES

En population humaine, MedQual-Ville, one-health OI, PRIMO, SPARES fournissent les données de résistances et SPARES et SPF fournissent les données d'usage. MedQual-ville a surveillé l'antibiorésistance de 2012 à 2017 en ville et Ehpad ; PRIMO a pris la relève en 2018 (voir figure 4.4). one-health OI fournit les données en ES et ES-hemoculture (pour les prélèvements issu des tests sanguins) de La réunion uniquement. SPARES surveille l'antibiorésistance en ES et ES-hemoculture et l'usage en ES et dans les EHPAD. SPF fournit les données d'usage en médecine de ville et des EHPAD. Dans l'analyse nous n'avons pas conservé les données des départements car seuls deux dispositifs les fournissaient (PRIMO et Medqual-Ville). De plus nous avons retenu les données d'utilisation en EHPAD fournies par SPF car elles étaient plus complètes (SPARES a les données d'Ehpad en secteur hospitalier uniquement).

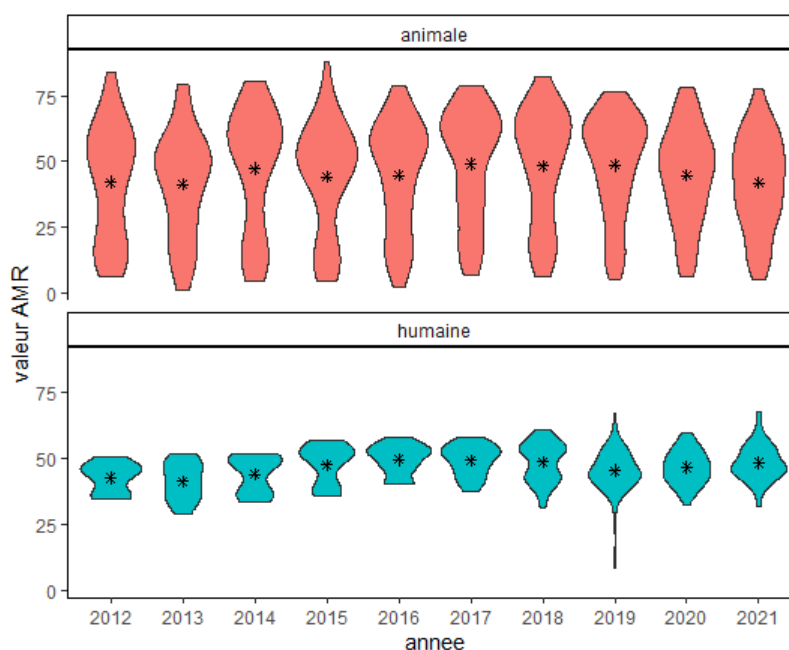
Le diagramme de Sankey 2.1 ci dessous présente la répartition des données par dispositif de collecte et population. L'idéal pour nous aurait été de représenter les données d'antibiorésistance en tenant compte du nombre de souches qui ont été testées mais les populations animales auraient été à peine visibles (effectif AMR est en moyenne 18 fois plus élevé dans la population humaine).



La largeur de la bande est proportionnelle à l'effectif total des données fournies de 2012 à 2021. La valeur AMU n'est disponible qu'au niveau nationale dans les populations animales et est fourni par ANMV. Le dispositif LNR collecte les données des animaux à l'abattoir et Résapath des animaux malades.

FIGURE 2.1 – Répartition des données par dispositif de collecte et par population ciblée

2.3 Statistiques descriptives



Une unité ici est caractérisé par le couple (population, régions). L'étoile représente la position de la valeur moyenne de la pan-sensibilité. On remarque la présence d'un mélange de population dans chaque secteur (humaine, animale).

FIGURE 2.2 – Distribution de la valeur AMR par an

La figure 2.2 (et la figure 4.3 en annexe) présente une distribution assez hétérogène des valeurs AMR dans les populations humaines et animales (ce qui est confirmé par la figure 4.4). Le même constat est fait avec les distributions de la valeur AMU (voir 4.6 et 2.4). C'est la raison pour laquelle nous avons jugé préférable de présenter les statistiques dans chaque population.

2.3.1 Brève description des valeurs AMR et AMU dans les populations humaines

Les figures 4.5 et 4.6 en annexe présentent respectivement la distribution de la valeur AMR et de la valeur AMU dans les populations humaines de 2012 à 2021. Les valeurs d'usage sont disponibles dans toutes les régions (excepté Mayotte) (voir figure 4.7) ; ce qui n'est pas le cas avec la valeur AMR.

	Effectif	Valeur AMU			Valeur AMR			Coef cor
		Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	
EHPAD	78	6,3	41,2	52,4	8,1	43,0	67,7	-0,50
2015	7	41,7	46,8	52,4	35,5	39,5	48,8	-0,48
2016	8	40,3	45,8	50,4	40,1	43,5	47,6	-0,46
2017	9	40,1	45,5	50,8	37,2	42,9	47,6	-0,27
2018	12	39,7	44,9	49,6	31,4	42,7	61,1	0,17
2019	14	11,3	42,8	50,5	8,1	39,9	47,5	-0,26
2020	13	7,6	36,8	44,0	35,8	45,2	60,0	-0,80
2021	15	6,3	32,8	40,4	31,6	45,7	67,7	-0,65
ES	49	56,7	213,1	265,4	35,9	46,4	55,9	-0,57
2018	1	143,3	143,3	143,3	53,4	53,4	53,4	
2019	16	134,2	215,7	265,4	35,9	46,0	55,9	-0,58
2020	16	56,7	214,5	259,5	36,5	45,3	51,7	-0,53
2021	16	71,5	213,3	249,5	38,0	47,5	54,4	-0,49
ES-hémo	49				30,2	43,5	67,2	-0,29
2019	15				30,2	42,9	67,2	-0,29
2020	17				32,1	42,0	57,6	-0,43
2021	17				32,4	45,5	65,4	-0,19
Ville	110	12,2	159,1	323,4	36,4	52,5	60,9	-0,44
2012	6	88,9	191,5	318,2	44,4	46,2	50,6	-0,55
2013	6	88,8	188,8	290,5	45,2	48,3	51,7	0,30
2014	9	85,0	190,0	309,5	36,4	48,3	52,0	-0,02
2015	9	89,9	197,3	319,8	51,0	53,4	56,7	0,01
2016	10	48,2	183,8	323,4	49,4	53,4	58,3	-0,86
2017	13	14,9	156,9	311,8	48,9	53,5	57,8	-0,50
2018	13	14,9	161,1	310,9	51,6	54,3	59,9	-0,78
2019	15	14,9	145,1	301,1	44,3	52,7	60,7	-0,58
2020	14	12,2	125,0	241,7	49,8	53,6	59,2	-0,36
2021	15	12,9	122,3	249,3	44,0	54,4	60,9	-0,46

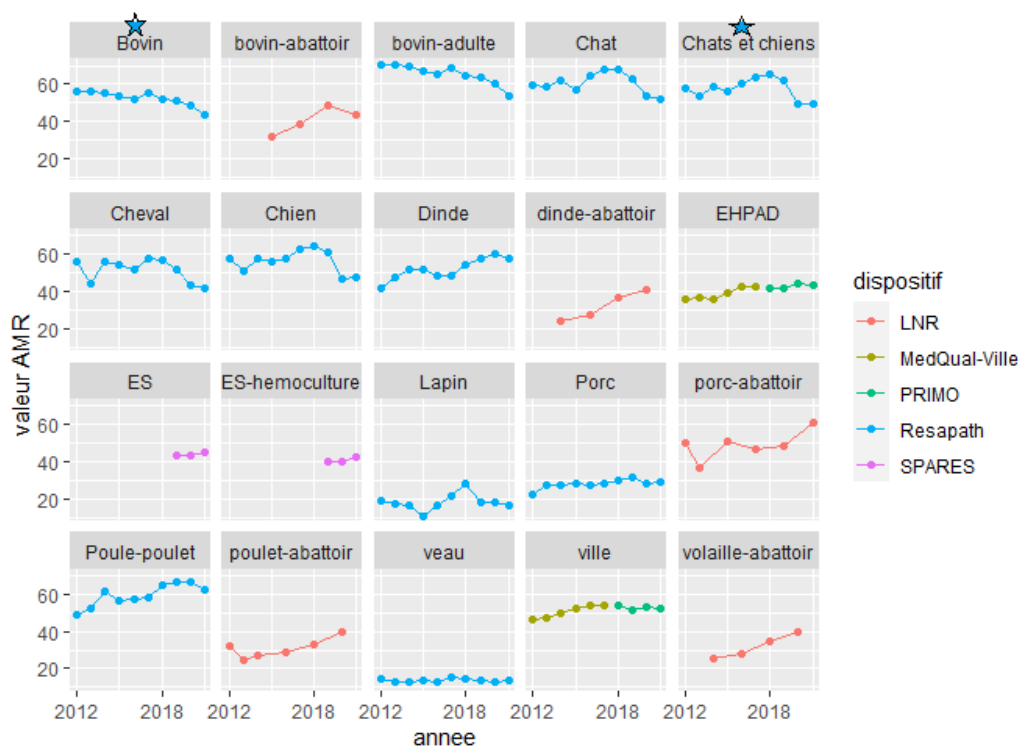
Obtenu à partir d'Excel. L'unité épidémiologique est la région. Coef cor désigne le coefficient de corrélation de Pearson entre la valeur AMU et la valeur AMR. Il est calculé en Es-hémoculture en utilisant les données d'usage en ES.

TABLE 2.1 – Description des valeurs AMR et AMU dans les populations humaines

Nous avons fusionné les données d'antibiorésistances et de consommation d'antibiotiques dans les populations humaines et avons retenu celles qui étaient complètes dans les régions. La table 2.1 présente le résumé des informations disponibles. Nous constatons que les populations sont très hétérogènes et que la surveillance n'a pas commencé la même année. De plus,

- le nombre de régions (Effectif) augmente au cours du temps ;
- l'utilisation minimale, moyenne et maximale sont respectivement décroissantes avec une baisse accentuée après 2018³ ;
- la sensibilité moyenne est croissante dans toutes les populations ;
- il semble exister une relation linéaire (corrélation négative) entre valeur AMR et valeur AMU dans toutes les populations et dans presque toutes les années.

2.3.2 Les populations animales



Bovin est obtenu par une moyenne pondérée par la biomasse de veau et bovin-adulte. De même pour Chats et chiens. L'évolution nationale d'ovin et caprin n'est pas disponible.

FIGURE 2.3 – Evolution nationale de la sensibilité aux antibiotiques par population

3. suite à une réglementation portant sur l'usage modéré des antibiotiques

La figure 4.4 (en annexe) met en relief la distribution de la valeur AMR dans les populations. On constate également que cette répartition dépend de la population (comme chez l’homme). Par exemple, les veaux et les lapins sont caractérisés par une sensibilité faible, caprins et ovins par une sensibilité moyenne, tandis que le bovin-adulte et la volaille ont des sensibilités assez élevées. Le chat, le cheval et chiens ont des distributions assez proches. La figure 2.3 présentant l’évolution nationale de la sensibilité aux antibiotiques, résume la variabilité de la valeur AMR dans les populations. On note une évolution à la baisse de la multisensibilité aux antibiotiques dans presque toutes les populations animales (sauf porc et volailles) notamment à partir de 2019.

La figure 2.4 présente la distribution de la consommation d’antibiotique dans certaines populations animales. On note une utilisation relativement faible chez les chevaux et les bovins et élevée chez les lapins. L’année 2014 met en exergue un ALEA élevé dans toutes les populations. C’est un artefact du à une réglementation ayant entraîné un surstockage que nous avons corrigé (par régression linéaire de l’année sur l’usage dans chaque population, nous avons remplacé les valeurs de 2014 et 2015 par celles qui ont été prédites).

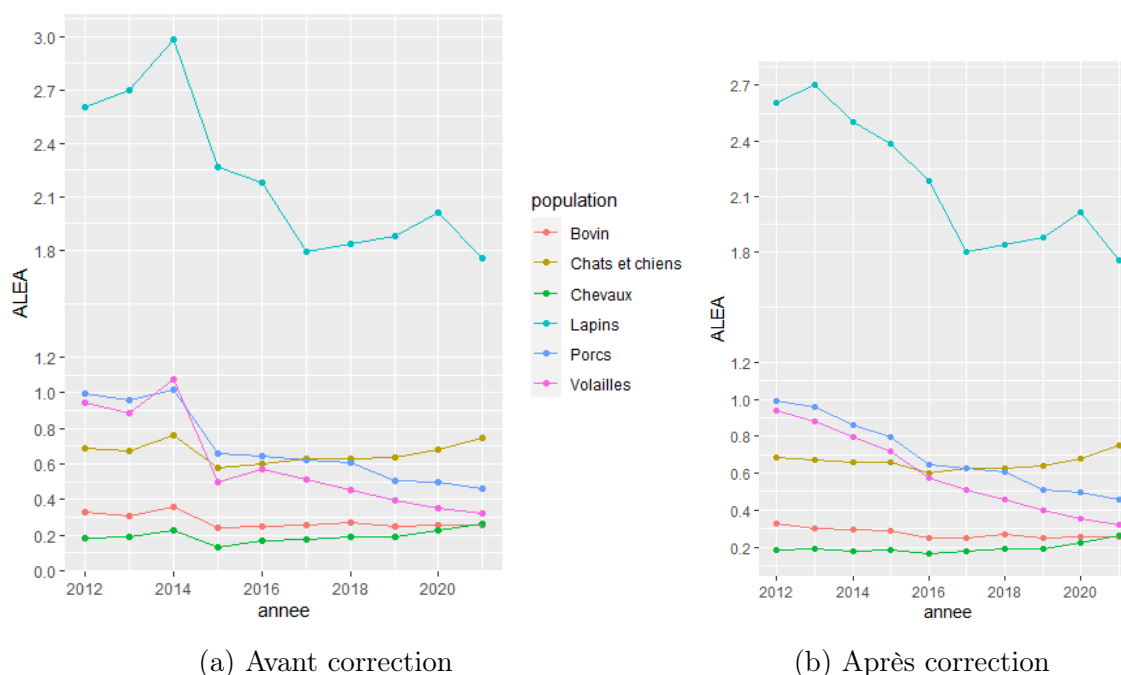


FIGURE 2.4 – Evolution de la consommation totale d’antibiotique dans les populations animales

CHAPITRE 3

INFÉRENCE STATISTIQUE

3.1 Les méthodes statistiques utilisées

Nous présentons dans cette section les méthodes utilisées pour analyser l'association statistique entre la multi-sensibilité et l'usage des antibiotiques chez l'Homme et l'animal respectivement.

3.1.1 Le coefficient de corrélation de Spearman

Encore appelé **correlation de rang**, il est capable de capturer des relations non linéaire entre les variables. C'est une mesure non paramétrique n'exigeant aucune hypothèse sur la distribution des données. Il varie entre -1 (parfaite corrélation négative) et 1 (parfaite corrélation positive).

3.1.2 La régression logistique

C'est un modèle statistique permettant de mesurer le lien entre une variable dichotomique et une ou plusieurs variable(s) indépendantes. Il suppose que les erreurs sont indépendantes les unes des autres et sont normalement distribuées. Nous l'utilisons pour mesurer le lien entre la multi-sensibilité (PanS est la proportion des pans

sensibles) et l'usage des antibiotique (noté C). Nous avons mis en oeuvre trois modèles (voir tableau 3.1) inspirés du JIACRA[2]. Nous présentons le meilleur modèle suivant le coefficient de détermination R^2 (qui est la proportion de la variance expliquée par le modèle par rapport à la variance totale des données). Nous interpréterons ces modèles en utilisant l'odds-ratio (l'exponentiel du coefficient : lorsqu'il est inférieur à 1 l'association est négative) et en tenant compte la p-valeur associée (nous considérons l'association significative lorsque la p-valeur est inférieur à 0.10).

Modèle	Ecriture simplifié
1	$\text{logit}(\text{pan}S) = \beta C + \text{annee}^* + \epsilon$
2	$\text{logit}(\text{pan}S) = \beta C^2 + \text{annee}^* + \epsilon$
3	$\text{logit}(\text{pan}S) = \beta \log(C) + \text{annee}^* + \epsilon$
4	$\text{pan}S = \beta C + \text{annee} + \epsilon$
5	$\text{pan}S = \beta C + \text{region} + \epsilon$
6	$\text{pan}S = \beta C + \alpha + u, u = \text{region} + \epsilon, \mathbb{E}(\text{region}) = 0$

Les modèles 1,2 et 3 sont des modèles de régressions logistiques tenant compte de l'effet fixe de l'année; 4,5 les modèles de regression à effet fixe annee et region respectivement et 6 le modèle à effet aléatoire.

TABLE 3.1 – Présentation des modèles de régression utilisés

3.1.3 Econométrie des donnees de panels

Dans les données de panels, on observe plusieurs observations de chaque unité (régions). Cette multiplication de données offre une détaillée sur la dynamique et permet ainsi d'améliorer la précision et avoir des estimateurs qui sont plus robustes à certains types de variables omises. Nous avons appliqué au moins deux des trois méthodes d'estimations suivantes en ville et en EHPAD :

- le **modèle sur données empilées** qui ne modélise pas l'effet individuel. Un estimateur convergent et efficace est obtenu par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO) lorsque les hypothèses standards sont vérifiées ;
- le **modèle à effet fixe** qui permet d'éliminer le biais dû aux variables omises. Il prend en compte des effets spécifiques individuels constants dans le temps. Un estimateur within convergent est obtenu lorsque le terme d'erreur est un processus sans mémoire conditionnellement à l'effet spécifique et aux variables explicatives ;
- le **modèle à effet aléatoire** qui considère les effets spécifiques individuels

aléatoire. Un estimateur convergent est obtenu par la méthode des moindres carrés généralisés.

Ces méthodes supposent que les erreurs sont indépendantes les unes des autres et sont normalement distribuées.

3.1.4 (K+1)-tableaux

Il s'agit d'une famille des méthodes d'analyse des données permettant d'analyser plusieurs tableaux contenant les informations (décrit par plusieurs variables) sur les mêmes individus simultanément. Les (K+1)-tableaux sont utilisés pour trouver les relations entre les tableaux et pour visualiser les relations entre les variables et les individus. Nous avons implémenté le cas des MBPLS (**m**ultiblock **p**artial **l**east **s**quares **r**egression) présenté dans l'article [1].

Tout d'abord, il faut choisir le nombre de **dimensions optimal** pour représenter les principales relations entre les blocs, les variables et les individus. Ce nombre optimal conduit au choix du modèle optimal et permettra ensuite de simuler des échantillons bootstrap pour estimer les intervalles de confiance bootstrap à 95% des coefficients du modèle de regression, l'importance de chaque bloc et variable explicative dans le modèle. Les coefficients de regression mesurent le lien entre chaque variable explicative et dépendante. L'importance des variables est mesurée par les vipc (cumulated variable importance index) et celui des blocs par les bipc (cumulated block importance index).

3.2 Résultats dans les populations animales

Nous disposons des données nationales sur l'antibiorésistance et l'ALEA sur six populations animales. Nous avons ainsi 10 observations dans chaque population, soit 60 observations au total. Pour mener à bien nos analyses, tout d'abord nous avons calculé le coefficient de corrélation de Spearman dans chaque population (unité est l'*annee*) et dans la population animale globale (l'unité est caractérisée par la *population et l'année*). Ensuite nous avons mené une analyse de façon globale. Enfin, nous tenons compte des spécificités des populations (voir figure 3.1 et table 3.2).

La table 3.2 indique qu'il existe une corrélation négative entre la pan-sensibilité et la consommation des antibiotiques dans les populations animales. Cette relation est assez forte pour porcs, volaille et chats et chiens et est positive pour les bovins.

3.2. RÉSULTATS DANS LES POPULATIONS ANIMALES

Population	Animale	Bovin	Chats et chiens	Chevaux	Lapins	Porcs	Volaille
ρ	-0.49	0.66	-0.81	-0.69	-0.32	-0.82	-0.85

TABLE 3.2 – Coefficient de corrélation de Spearman entre la pan-sensibilité et la consommation d’antibiotiques dans les populations animales

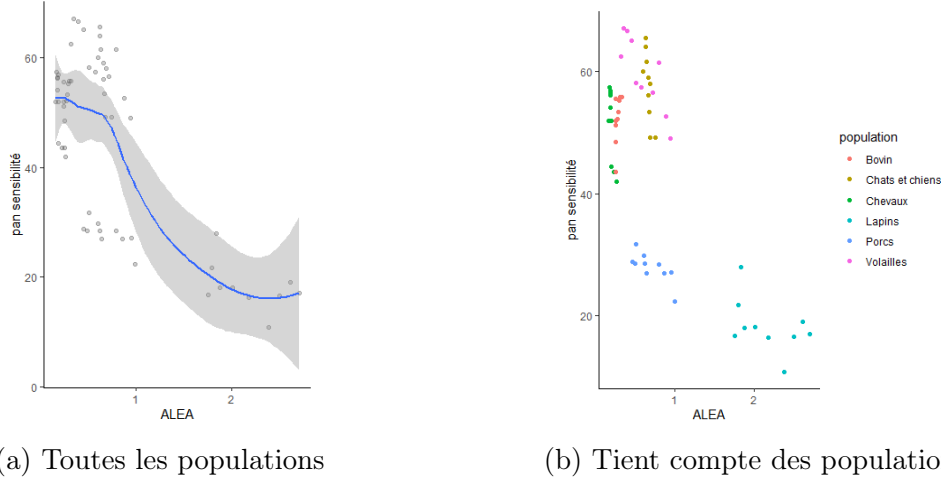


FIGURE 3.1 – Représentation de la pan-sensibilité en fonction de l’ALEA

3.2.1 Un modèle de regression unique

Nous avons mis en oeuvre trois modèles de regression logistique (voir tableau 3.1, le terme *annee* est remplacé par *population*). Le modèle suivant a été retenu (R^2 ajusté le plus élevé) : $\text{logit}(\text{pan}S) = \beta \log(\text{ALEA}) + \text{population} + \epsilon$. Ce modèle est significatif (voir figure 4.10) et permet d’expliquer 93.3% de la variabilité totale des données (R^2 ajusté = 0.93). Nous pouvons dire avec un risque de 1% de nous tromper qu’il existe une association statistique négative entre la pan-sensibilité et l’utilisation des antibiotiques dans la famille animale ($\beta = -0.118$ et odds-Ratio = 0.88). Néanmoins, la figure 4.9 nous suggère une analyse dans chaque population.

3.2.2 Inférence dans chaque population animale

Dans chaque population, nous avons mis en oeuvre les différents modèles de regression logistique présenté dans le tableau 3.1 (le terme *annee* est omis). Ainsi, le modèle 3.1 est choisi pour sa simplicité (du fait des performances similaires) pour bovin.

$$\text{logit}(\text{pan}S) = \beta \text{ALEA} + \alpha + \epsilon. \quad (3.1)$$

3.3. RÉSULTATS DANS LES POPULATIONS HUMAINES

Le modèle 3.2 est le meilleur pour porcs et volailles.

$$\text{logit}(\text{panS}) = \beta \text{ALEA}^2 + \alpha + \epsilon. \quad (3.2)$$

Le modèle 3.3 est le meilleur pour chevaux, lapins et Chats et chiens

$$\text{logit}(\text{panS}) = \beta \log(\text{ALEA}) + \alpha + \epsilon. \quad (3.3)$$

Nous avons obtenu les résultats contenus dans le tableau 3.3. Les différents modèles ont été validés en analysant les résidus (voir figure 4.11). Il s'avère que l'utilisation des antibiotiques est un facteur de la résistance dans la quasi totalité des populations animale. L'exception est constatée chez les bovins où l'usage des antibiotiques semble favoriser la multisensibilité (peut être l'on ne devrait pas combiner veau et bovins adultes ? Nous avons mis en oeuvre le modèle de regression logistique pour savoir si la consommation d'antibiotiques des bovins affecte la multi sensibilité chez les veaux.).

Population	modèle	R ²	$\hat{\beta}$	odds ratio (95% CI)	P value	P value*
Bovin	3.1	0.37	0.84	2.32 (1.32, 4.90)	0.063	0.006
Chats et chiens	3.3	0.62	-0.73	0.48 (0.20, 0.66)	0.006	0.003
Chevaux	3.3	0.58	-0.34	0.71 (0.53, 0.97)	0.010	0.044
Lapins	3.3	0.21	-0.12	0.88 (0.71, 1.00)	0.180	0.063
Porcs	3.2	0.59	-0.06	0.94 (0.89, 0.98)	0.009	0.003
Volailles	3.2	0.71	-0.18	0.84 (0.79, 0.92)	0.002	0.001
Veau	3.3	0.03	-0.01	0.98 (0.92, 1.02)	0.635	0.524

La P value* est obtenu par bootstrap. CI est l'intervalle de confiance par percentile bootstrap. Nous avons utilisé les fonctions glm, rsq et *boot_summary*

TABLE 3.3 – Resultat des régressions logistiques pour différentes populations animales

3.3 Résultats dans les populations humaines

Les populations humaines étant hétérogènes, nous avons mené l'étude dans différentes populations. L'unité est caractérisée par *la région et l'année*. Le modèle de regression logistique a été utilisé en ES (nous disposons des données sur 3 ans dans toutes les régions, les données de 2018 ont été exclues) et nous avons tenu compte

du fait que nous disposions des données de pan-sensibles dans les deux autres populations (EHPAD et Ville).

3.3.1 ES

Nous avons représenté la proportion de pan-sensible dans les établissements de santé en fonction de l'usage des antibiotiques en ES (figure 4.12). Il semble exister une association statistique négative entre les deux variables (ne dépendant pas de l'année). Nous avons ainsi mis en oeuvre les trois modèles de régression logistique. Le modèle 1 ($\text{logit}(\text{panS}) = \beta \text{AMU} + \text{annee} + \epsilon$) est meilleur en ES. Le modèle 3 ($\text{logit}(\text{panS}) = \beta \text{log}(\text{AMU}) + \text{annee} + \epsilon$) est meilleur en ES-hémoculture.

Les différences entre années n'étaient pas significatives. L'association est très significative en ES et l'est moins en ES-hémoculture. En ES, on peut affirmer que lorsque la dose définie journalière pour 1000 jours d'hospitalisation varie de 100 à 200, la probabilité pour que la bactérie E.coli soit sensible à plusieurs antibiotiques diminue de 0.052 (voir tableau 3.4 ci-dessous). En ES-hémoculture, on peut également dire avec une confiance de 92% que cette probabilité baisse de 7% lorsque l'usage double en ES.

Population (n)	R ²	$\hat{\beta}$	odds ratio (95% CI)	P value
ES (48)	0.30	-0.00052	0.99 (0.9992, 0.9997)	0.0002
ES-hémoculture (46)	0.11	-0.06684	0.93 (0.8702, 1.0052)	0.0763

Obtenus à partir des fonctions glm et rsq de R.

TABLE 3.4 – Resultat des régressions logistiques dans les ES

3.3.2 EHPAD

La figure 4.13 présente d'une part la proportion de pan sensible en fonction de l'usage en tenant compte de l'année et d'autre part l'estimation de la nature de l'association entre ces deux variables en Ehpads. Elle met en exergue des différences entre années mais aussi entre régions. Ce qui nous conduit à mettre en oeuvre les modèles ci-après :

1. régression logistique : $\text{logit}(\text{panS}) = \beta \text{AMU} + \text{annee} + \epsilon$;
2. régression à effet fixe (within) : $\text{panS} = \beta \text{AMU} + \text{region} + \epsilon$;

3. regression à effet aléatoire : $panS = \beta AMU + \alpha + u, u = region - 1 + \epsilon, \mathbb{E}(u) = 0$.

Nous avons obtenus les résultats consignés dans le tableau 3.5. Le test d’Hausman a été effectué pour choisir le meilleur modèle (à partir de la fonction `phptest()` de R). Nous avons effectivement obtenu le modèle ayant le R^2 ajusté le plus élevé. Nous pouvons conclure avec une confiance de 98% (et toutes choses restantes égale par ailleurs) que lorsque la dose définie journalière pour 1000 jours d’hébergement double, la probabilité pour que la bactérie E.coli soit sensible à plusieurs antibiotiques baisse de 0.34.

Modèle	R^2 ajusté	$100\hat{\beta}$	odds ratio	P value
Logistique	0.20	-0.41	0.66	$< 10^{-4}$
Effet fixe	0.98	-0.4		$< 10^{-7}$
Effet aléatoire	0.39	-0.42		$< 10^{-4}$

Obtenus à partir des fonction `glm`, `lm` et `plm` sur 78 observations.

TABLE 3.5 – Resultat des différents modèles de régressions dans les EHPAD

3.3.3 Ville

Les valeurs d’usage étant plus élevées en ville¹, nous avons tout d’abord calculé le coefficient de corrélation entre le log de l’usage et la proportion de pan sensible et avons trouvé un coefficient plus faible (-0.57 vs -0.44). Ensuite, nous avons représenté la proportion de pan Sensible en fonction du log de l’usage en tenant compte de l’année (figure 4.14). Nous avons effectué les trois modèles de regression logistique avec toutes les données disponible. Le modèle 3 ($logit(panS) = \beta log(AMU) + annee + \epsilon$) est retenu.

Vu le nombre de données dont nous disposons par année en ville, nous avons enfin mis en oeuvre en plus d’un modèle de régression logistique, les trois modèles (voir table 3.1) sur les données de 2017 à 2021 (pour avoir un panel assez proche d’un panel équilibré).

Les résultats présentés dans le tableau 3.6 sont obtenus en mesurant le lien avec $\log(AMU)$. Ils mettent en exergue une association statistique négative entre l’usage des antibiotiques et la multi-sensibilité dans les hopitaux de la ville. Nous pouvons donc affirmer (toute chose restant égale par ailleurs) que lorsque la dose définie journalière pour 1000 habitants double, la probabilité que E.coli soit sensible à plusieurs antibiotiques baisse de 3%.

1. Le mode de comptabilisation de l’AMU n’est pas le même ; il est mesuré ici en fonction d’un nombre d’habitants (DDJ pour 1000 habitants).

3.4. ENTRE POPULATIONS

Modèle	R ² ajusté	$\hat{\beta}$	odds ratio(95% CI)	P value
Logistique 3	0.54	-0.024	0.97(0.97, 0.98)	$< 10^{-9}$
Logistique	0.41	-0.025	0.97(0.96, 0.98)	$< 10^{-9}$
Sur données empilées	0.42	-0.025		$< 10^{-9}$
Effet fixe (annee)	0.99	-0.025		$< 10^{-9}$
Effet aléatoire(region)	0.60	-0.025		$< 10^{-15}$

Obtenus à partir des fonctions glm, plm et coeftest. 110, 70 (2017 à 2021) observations.

TABLE 3.6 – Resultat des différents modèles de régressions en ville

On note une association négative entre usage des antibiotiques et la proportion d'isolats pan-sensibles dans toutes les populations (excepté les bovins). Cependant, existe t-il des liens significatifs entre les populations ?

3.4 Entre populations

Nous avons choisi l'année 2020 car nous souhaitons avoir le plus de régions. En 2020, les populations humaines sont positivement corrélées, et semblent également corrélées avec les populations animales suivantes : volailles, porcs et lapins (voir figure 3.2, nous avons considéré 12 régions).

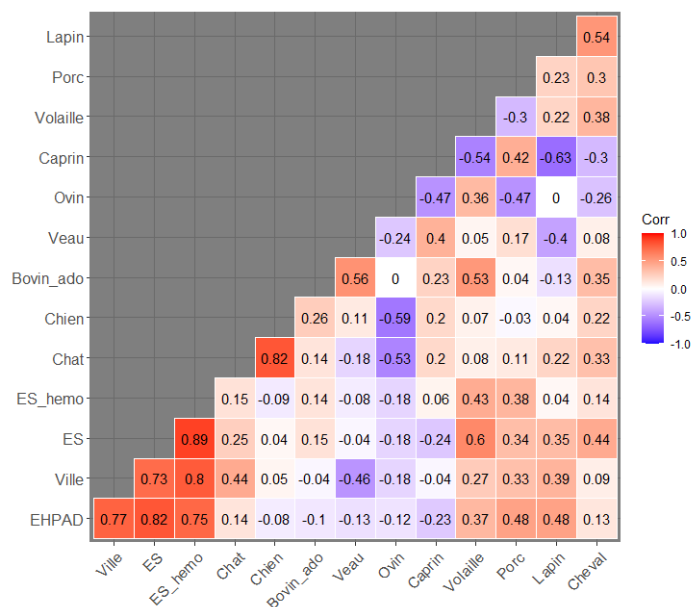


FIGURE 3.2 – Matrice de corrélation entre population de la multisensibilité entre population en 2020

3.4.1 La résistance chez l'animal affecte la sensibilité chez l'homme ?

Nous avons mis en oeuvre une analyse multivariée pour analyser les autres facteurs de multi-sensibilité aux antibiotiques de la bactérie *E.coli*. Compte tenu de leur importance dans la littérature, nous avons intégré quelques instruments (l'usage chez l'animal est omis car non disponible à l'échelle régionale). Ainsi, nous effectuons un (4+1) tableaux pour analyser la multisensibilité aux antibiotiques dans les différentes populations humaines en 2020. Nous utilisons les blocs de variables explicatives ci-après :

- **animaux de compagnie** (caractérisés par la multi sensibilité des chats, chiens et le taux de possession des animaux de compagnie) ;
- **animaux de rentes ou d'élevage** (leur multi sensibilité respective et l'UGB²/km²) ;
- les **caractéristiques humaines** (densité de population, PIB/hbt, densité des médecins, densité de généraliste) ;
- **usage homme** (l'utilisation des antibiotiques dans les différentes populations humaines).

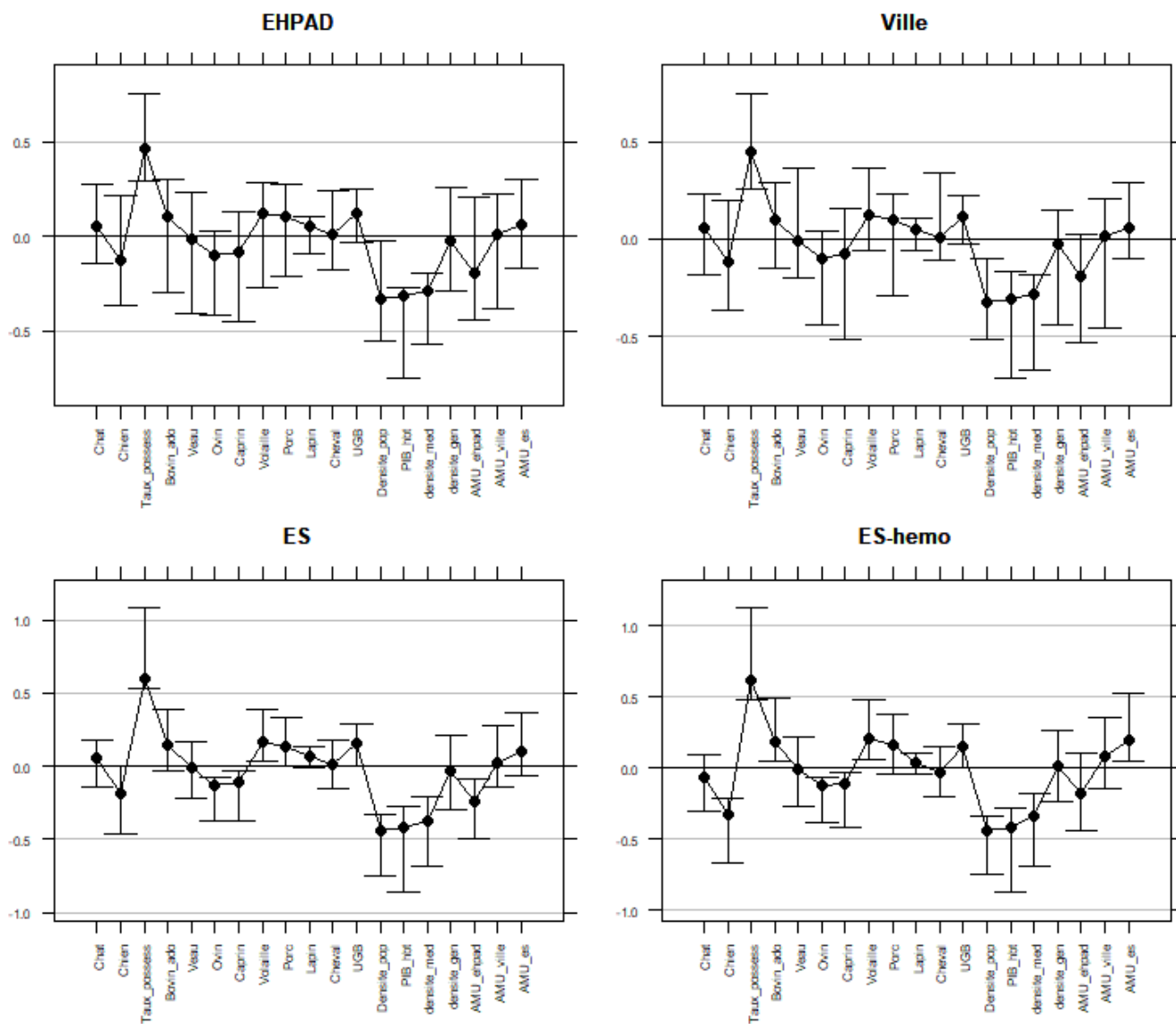
Les deux premiers axes factoriels permettent d'expliquer à 92.49% la variabilité des données et 72.6% la variabilité de la multisensibilité dans les populations humaines en 2020. La multisensibilité dans les populations humaines semble être corrélé négativement aux différents blocs de variables explicatives. Les blocs de variables animaux de compagnie et caractéristiques humaines ont une forte contribution (voir figure 4.17).

Il ressort de la figure 3.3 que :

- la multi sensibilité en Ehpad et en ville est significativement corrélée avec 4 variables explicatives (taux de possession des animaux de compagnie, la densité de la population, le PIB/hbt et la densité des médecins) ;
- la multisensibilité en ES est significativement corrélée avec 12 variables explicatives (parmi lesquelles la multisensibilité des chiens, ovins, caprins, volailles, porcs, lapins) ;
- la multisensibilité en ES-hemo est corrélé avec 11 variables explicatives (dont les multisensibilités des chiens, bovins adultes, ovins, caprins, volailles).

Cependant, uniquement les variables taux de possession d'animaux de compagnie, densité de la population, PIB/hbt et densité des médecins ont des contributions élevées (4.18). L'utilisation des antibiotiques semble ne pas avoir une grande contribution (peut-être dû au fait que les régions considérées n'étaient pas choisies aléatoirement ?)

2. Unité de Gros Bétail, est utilisée pour calculer les besoins nutritionnels de chaque type d'animal d'élevage afin de représenter dans une unité commune la biomasse de toutes les espèces de production.



Un coefficient est significatif si l'intervalle de confiance à 95% associé ne contient pas zéro (0).

FIGURE 3.3 – Coefficient de regression de l'analyse multibloc en 2020

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif d'analyser les différentes associations statistiques existantes entre le niveau d'antibiorésistance et la consommation d'antibiotique dans les populations animales et humaines. A partir des différentes bases de données fournies par les dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques en France, nous avons analysé les données pour le couple *E.coli* Pan-sensible.

Pour mesurer les associations, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman et plusieurs modèles de régression. L'analyse globale est effectuée à l'aide des (K+1)-tableaux (analyse multi-blocs).

Il ressort que l'usage total des antibiotiques est négativement corrélé à la multi-sensibilité dans toutes les populations humaines et dans presque toutes les populations animales. L'exception est constatée chez les bovins où l'association semble positive. Toutefois, la qualité de l'indicateur composite de résistance "bovins" est relative. Nous avons également mené une analyse plus globale pour les données de 2020 en intégrant certains facteurs pouvant expliquer la résistance bactérienne chez l'homme tel que les caractéristiques des populations humaines, la résistance des animaux et le taux de possession d'animaux de compagnie. Nous avons constaté que la multi-sensibilité de *E.coli* chez certains animaux (à l'instar du bovin, le lapin et la volaille) est également statistiquement associée à la multi-sensibilité de *E.coli* chez l'Homme. Néanmoins, une analyse plus fine devrait être faite avec les données des autres années.

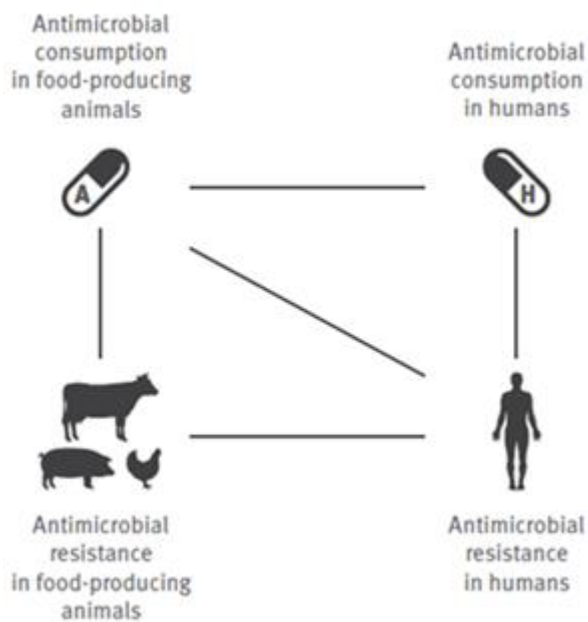
La principale limitation de notre étude est que nous n'ayons pas vérifié si la multi-sensibilité est plus corrélée à l'usage de l'année précédente que celle en cours.

Bibliographie

- [1] Stéphanie BOUGEARD et Stéphane DRAY. “Supervised Multiblock Analysis in R with the ade4 Package”. In : *Journal of Statistical Software* 86.1 (2018), p. 1-17. DOI : 10.18637/jss.v086.i01.
- [2] European Centre for DISEASE PREVENTION, European Food Safety Authority (EFSA) CONTROL (ECDC) et European Medicines Agency (EMA). *Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III 2016–2018*. Rapp. tech. Stockholm, Parma, Amsterdam : ECDC, EFSA, EMA, 2021.
- [3] *L’antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l’environnement*. URL : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/1-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux-et-1>. (accessed : 22.08.2023).
- [4] République française : MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. *Dossier d’information : semaine mondiale pour le bon usage d’antibiotique*. URL : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier-information_antibioresistance_def.pdf. (accessed : 22.08.2023).

CHAPITRE 4

ANNEXES



Source : rapport JIACRA

FIGURE 4.1 – Différentes associations possibles entre populations, usage et résistances et antibiotiques



C'est la première photo de l'unité. Elle comporte les stagiaires ainsi que la majorité des membres.

FIGURE 4.2 – Une photo de l'unité EPISABE

4.1 description du jeux de donnees

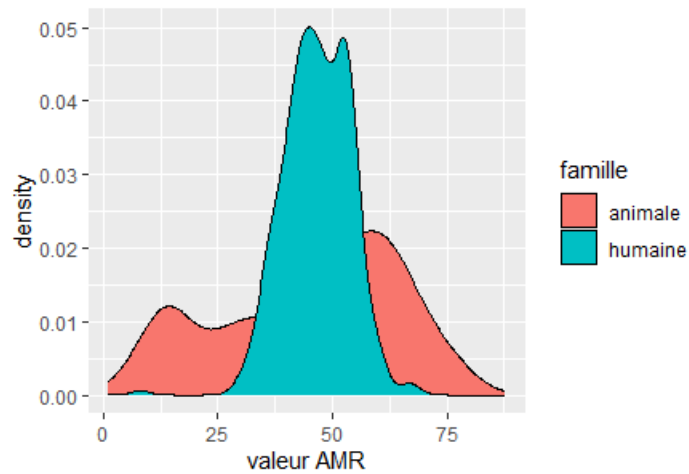
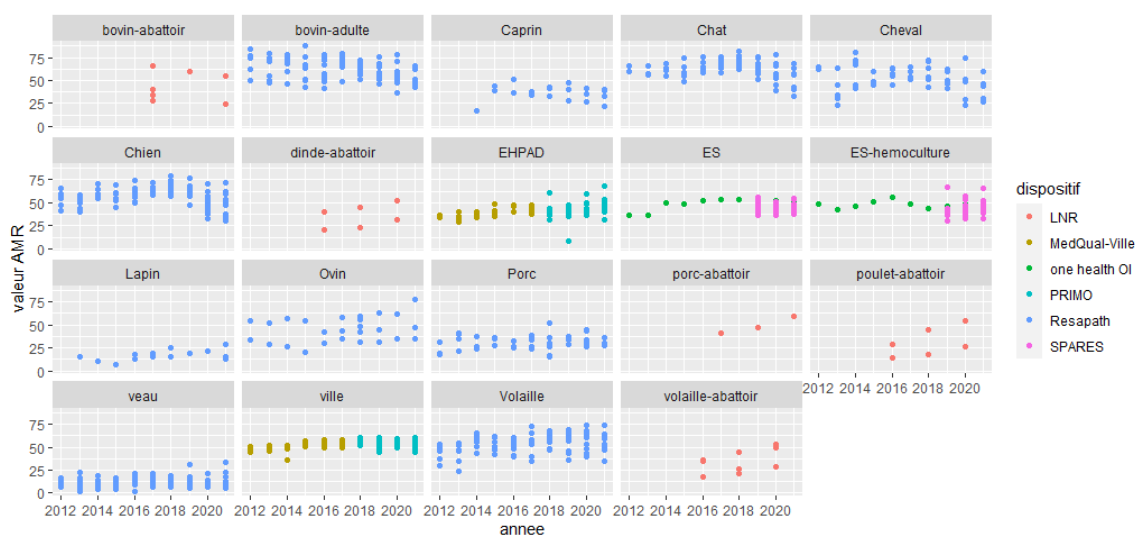
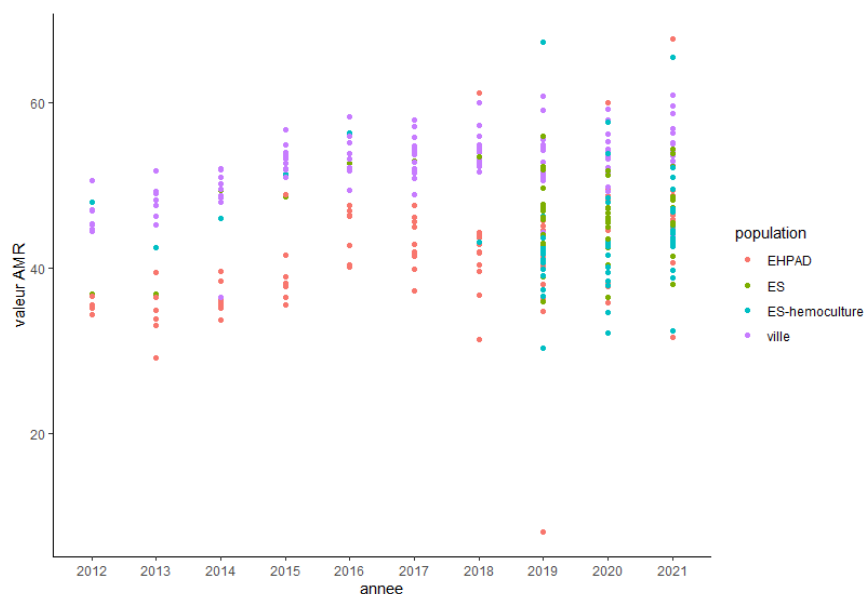


FIGURE 4.3 – Distribution globale de la valeur AMR par secteur.



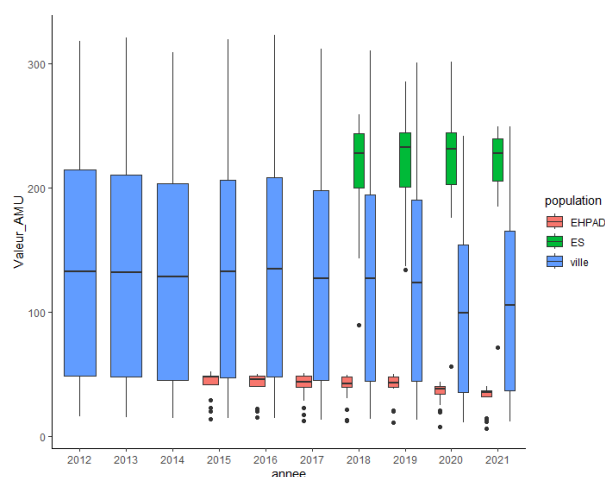
Un point représente la sensibilité dans une région. Les dispositifs MedQual-Ville et PRIMO se suivent sans problème, on ne dispose pas assez de données en abattoir.

FIGURE 4.4 – Répartition de la sensibilité aux antibiotiques dans toutes les populations par dispositif de collecte



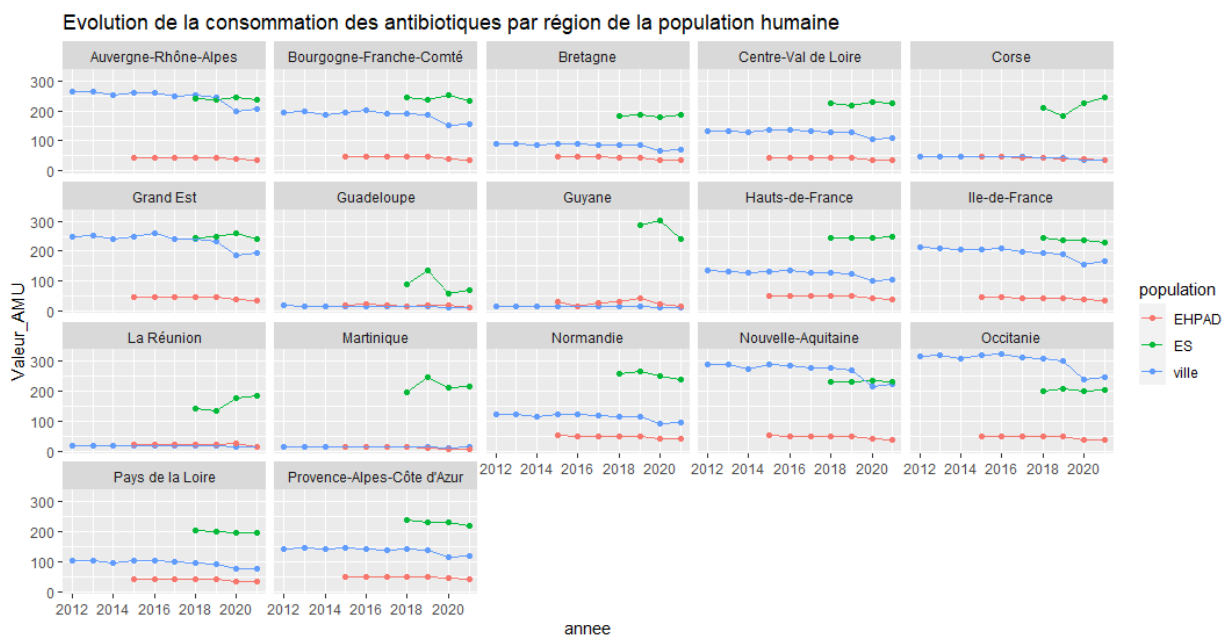
En 2018, les deux valeurs extrêmes sont observées en Ehpac (la plus faible en Ile de France et la plus élevée en Provinces Alpes côtes d'Azur). En 2019, la valeur la plus faible est également observée en Ehpac en PACA, et la plus élevée en ES-hemoculture en Martinique. En 2020, la valeur la plus élevée est observée en Martinique en Ehpac. En 2021, Ile de France et PACA se disputent la plus petite valeur et la valeur élevée par Guadeloupe.

FIGURE 4.5 – Distribution de la valeur AMR dans les populations humaines



Les populations humaines sont différentes en terme d'utilisation d'antibiotiques et on note une forte disparité entre région dans les établissements d'hébergements (EHPAD).

FIGURE 4.6 – Répartition de la consommation totale d'antibiotique dans la population humaine



En plus de Corse, les régions d'outre mer ont un usage faible en Ville et en Ehpap, par rapport aux autres régions.

FIGURE 4.7 – Répartition de la consommation totale d'antibiotiques dans la population humaine par région

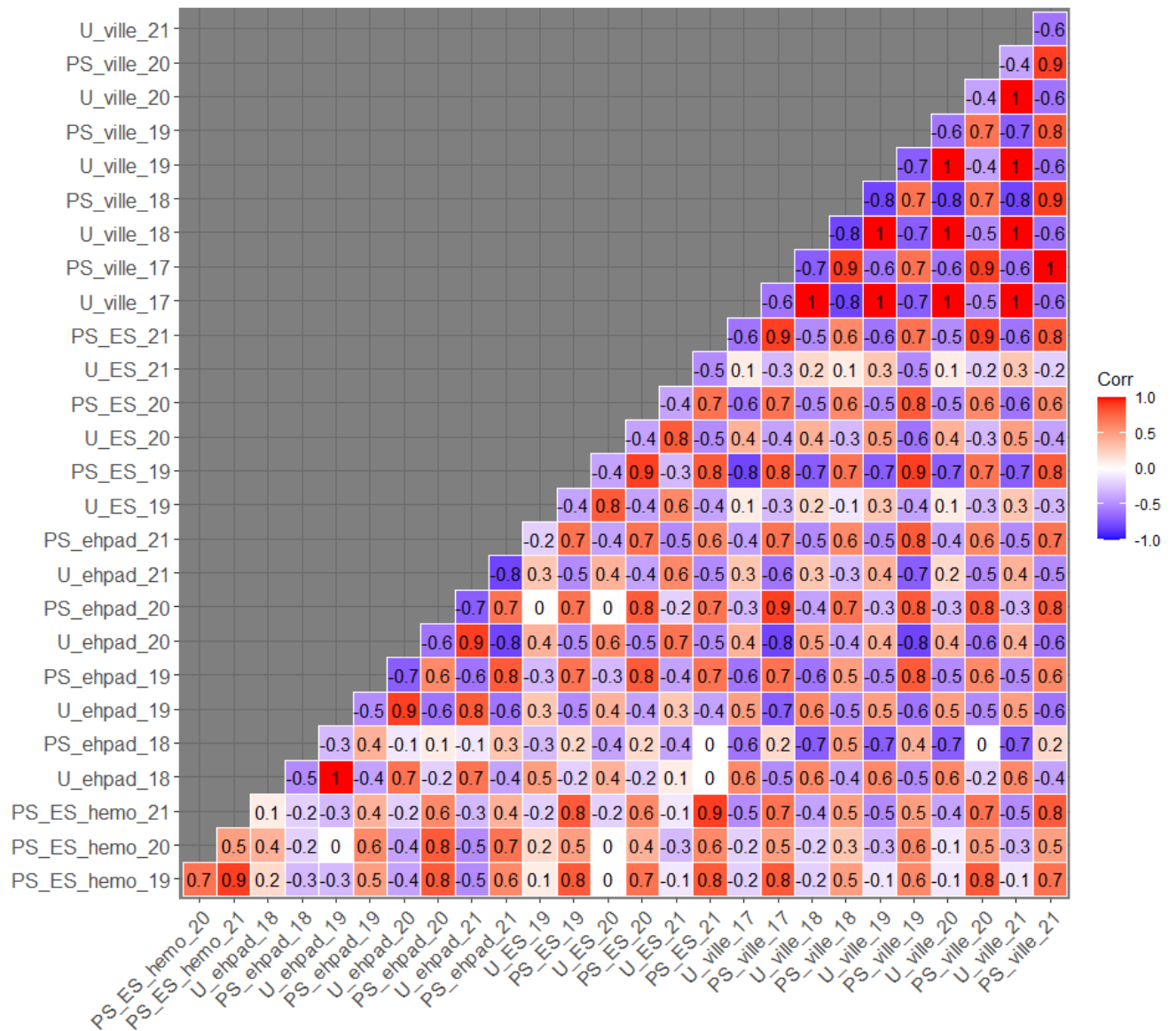
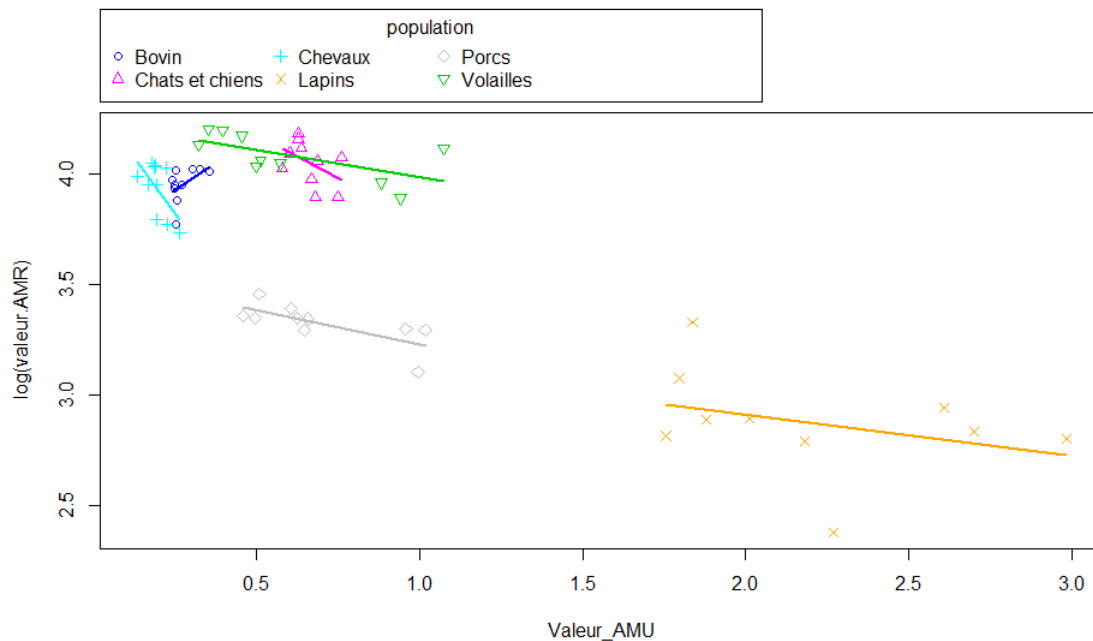


FIGURE 4.8 – Heatmap des coefficients de corrélation de spearman dans les populations humaines

4.2 Inférence statistique



Pour limiter le biais du aux valeurs élevées de l'AMR nous avons pris le log de ses valeurs.

FIGURE 4.9 – Representation de la Valeur AMR en fonction de l'ALEA

```
call:
glm(formula = `valeur_AMR`/100 ~ log(valeur_AMU) + population -
1, family = gaussian, data = d_animale)

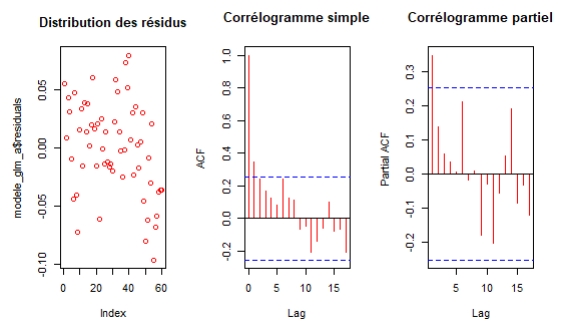
Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.096521 -0.023585  0.002144  0.030117  0.079908

Coefficients:
              log(valeur_AMU)      -0.11796    0.02623   -4.498  3.78e-05 ***
populationBovin              0.37015    0.03654   10.129  5.36e-14 ***
populationChats et chiens    0.52708    0.01724   30.573  < 2e-16 ***
populationChevaux           0.32187    0.04498    7.156  2.53e-09 ***
populationLapins            0.27176    0.02397   11.336  8.76e-16 ***
populationPorcs             0.23185    0.01696   13.669  < 2e-16 ***
populationVolailles         0.52779    0.02033   25.957  < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 0.001773356)

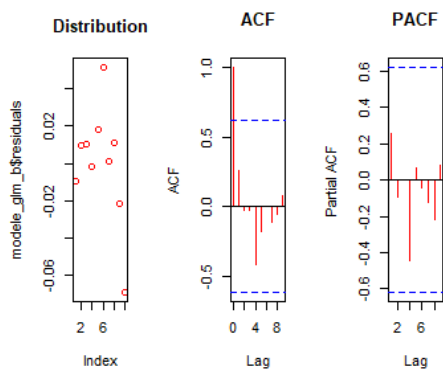
    Null deviance: 13.515783  on 60  degrees of freedom
Residual deviance: 0.093988  on 53  degrees of freedom
AIC: -201.26

Number of Fisher scoring iterations: 2
```

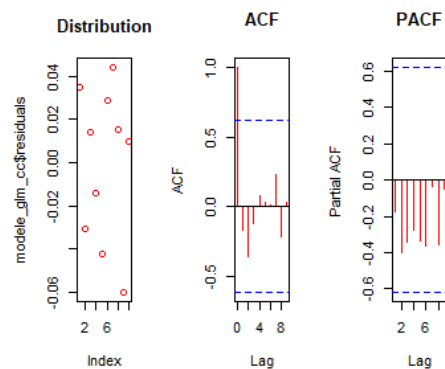


modèle globalement significatif avec un un residu proche d'un bruit blanc(analysé à partir de l'ACF et de la PACF).

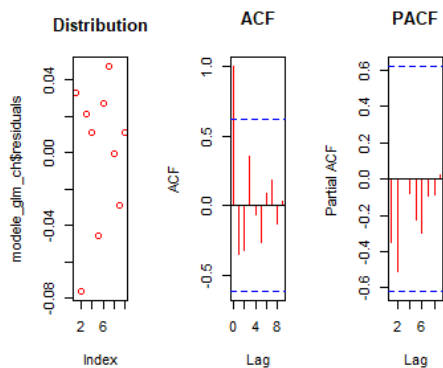
FIGURE 4.10 – Résultat de la regression logistique chez l'animal



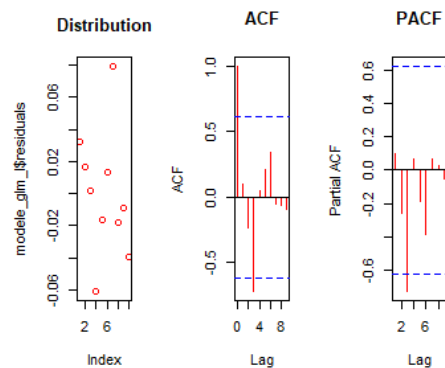
(a) Bovin



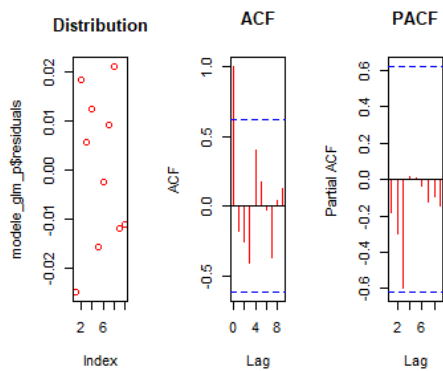
(b) Chats et chiens



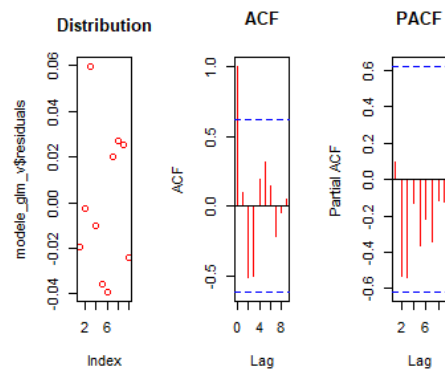
(c) Chevaux



(d) Lapins



(e) Porcs



(f) Volailles

FIGURE 4.11 – Analyse des résidus de la regression logistique dans les populations animales

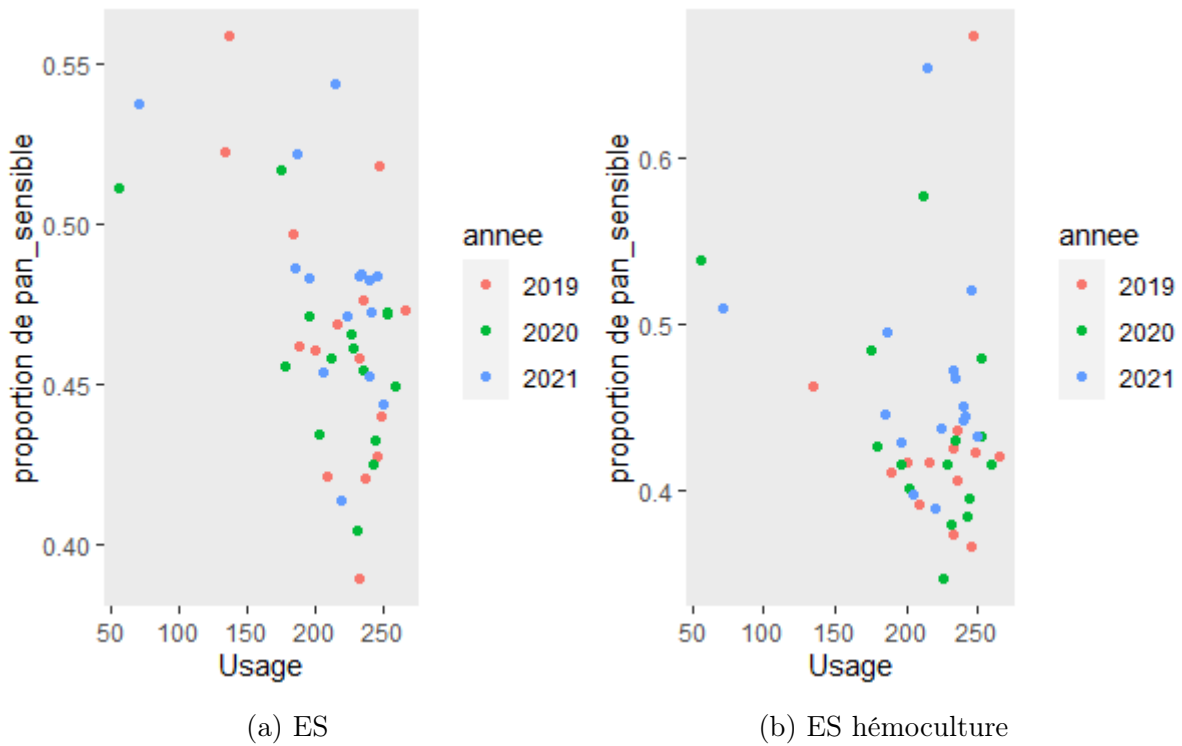


FIGURE 4.12 – Représentation de la proportion de pan sensibilité en ES et ES-hémoculture en fonction de l’usage en ES

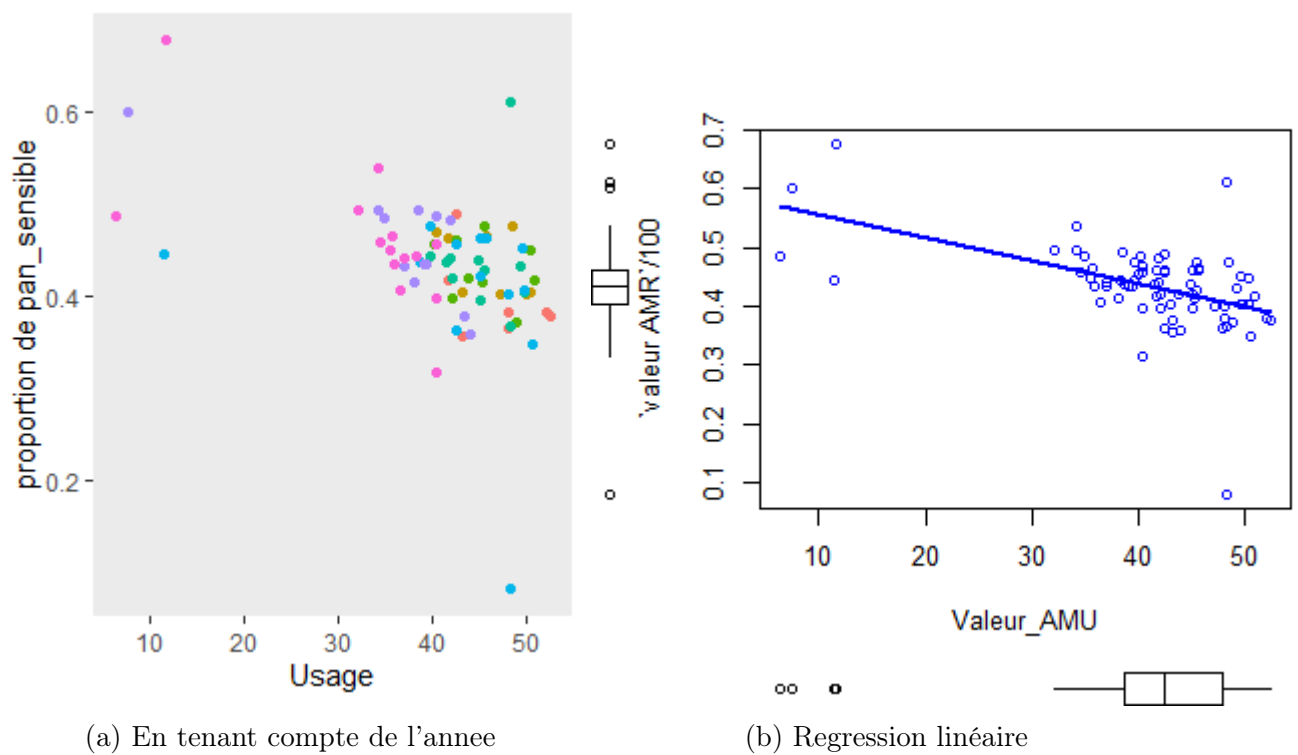
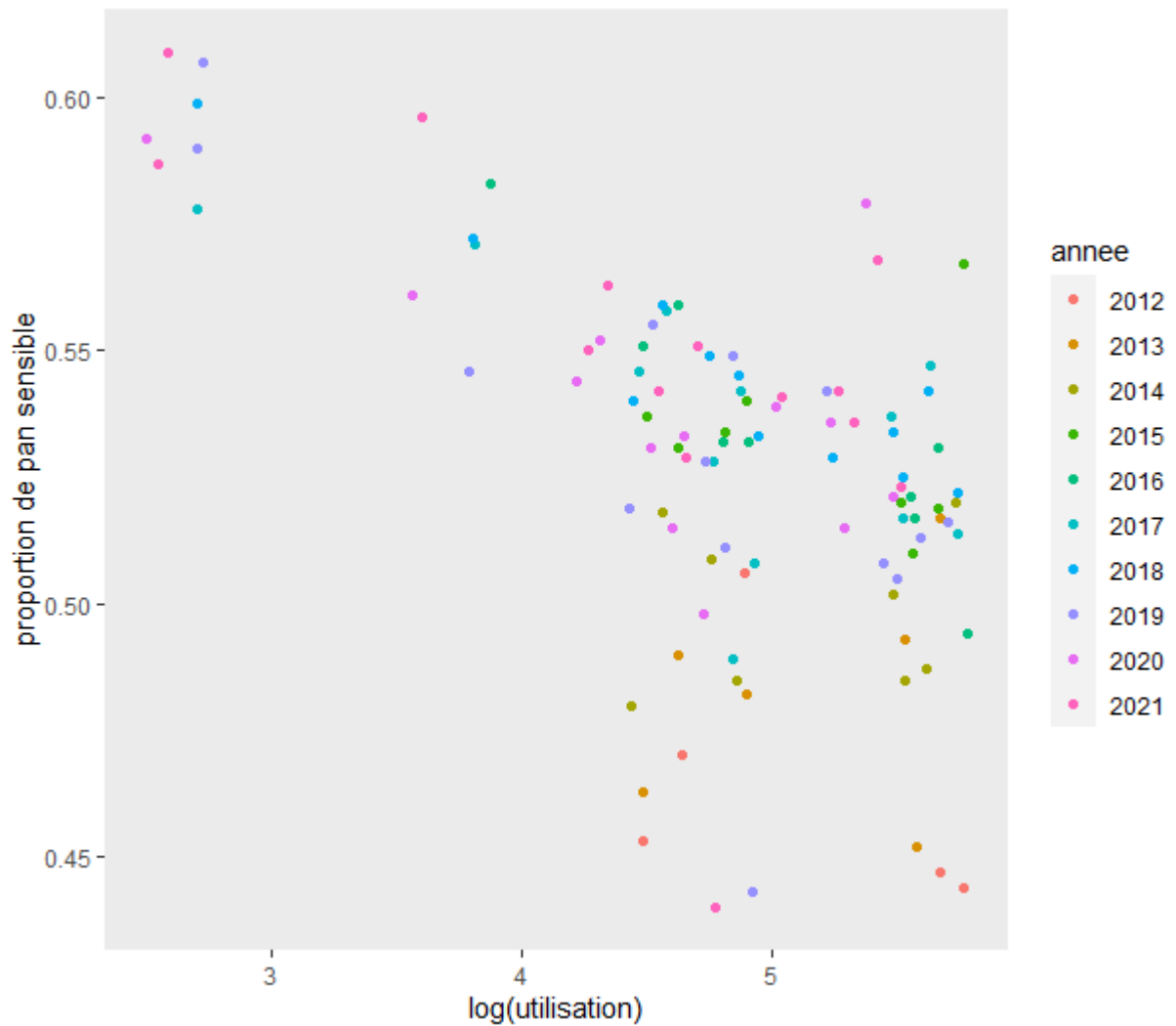


FIGURE 4.13 – Représentation de la proportion de pan sensibilité en fonction de l'usage en EHPAD



les années 2012-2014 sont caractérisées par une sensibilité faible et une consommation assez élevée par rapport à la moyenne.

FIGURE 4.14 – Representation de la probabilité de pansensibilité en fonction de l’usage en Ville

```

Call:
glm(formula = `valeur_AMR`/100 ~ valeur_AMU + annee - 1, data = D_humaine_ES)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.089831 -0.016161  0.002893  0.021308  0.074761

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Valeur_AMU -0.0005158  0.0001286   -4.01 0.000232 ***
annee2019   0.5708330  0.0293035   19.48 < 2e-16 ***
annee2020   0.5638673  0.0291627   19.34 < 2e-16 ***
annee2021   0.5848318  0.0290118   20.16 < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 0.001423154)

Null deviance: 10.358756 on 48 degrees of freedom
Residual deviance: 0.062619 on 44 degrees of freedom
AIC: -172.59

Number of Fisher Scoring iterations: 2

```

(a) ES

```

Call:
glm(formula = `valeur_AMR`/100 ~ valeur_AMU + annee, data = D_humaine_EHPAD)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.295661 -0.028055  0.002181  0.030576  0.197496

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 0.5875358  0.0518029   11.342 < 2e-16 ***
Valeur_AMU  -0.0041219  0.0009818   -4.198 7.78e-05 ***
annee2016   0.0364446  0.0327361  1.113  0.269
annee2017   0.0288355  0.0318897  0.904  0.369
annee2018   0.0246107  0.0301303  0.817  0.417
annee2019  -0.0117982  0.0295301  -0.400  0.691
annee2020   0.0158794  0.0312253  0.509  0.613
annee2021   0.0048095  0.0320566  0.150  0.881
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 0.003997269)

Null deviance: 0.38984 on 77 degrees of freedom
Residual deviance: 0.27981 on 70 degrees of freedom
AIC: -199.81

Number of Fisher Scoring iterations: 2

```

(c) EHPAD

```

Call:
glm(formula = `valeur_AMR`/100 ~ log(valeur_AMU) + annee, data = D_hemo)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.12608 -0.03056 -0.00924  0.01592  0.25720

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 0.7837470  0.1994483  3.930 0.000312 ***
log(Valeur_AMU) -0.0668449  0.0367866 -1.817 0.076342 .
annee2020    -0.0005096  0.0259960  -0.020 0.984453
annee2021     0.0293086  0.0259700  1.129 0.265491
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 0.004991143)

Null deviance: 0.23654 on 45 degrees of freedom
Residual deviance: 0.20963 on 42 degrees of freedom
AIC: -107.45

Number of Fisher Scoring iterations: 2

```

(b) ES-hémoculture

```

Call:
glm(formula = `valeur_AMR`/100 ~ log(valeur_AMU) + annee - 1,
    data = D_humaine_v)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.097574 -0.007645  0.001884  0.012597  0.062279

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
log(Valeur_AMU) -0.025540  0.003554  -7.187 8.73e-10 ***
annee2017     0.658097  0.018491  35.590 < 2e-16 ***
annee2018     0.667208  0.018575  35.920 < 2e-16 ***
annee2019     0.646439  0.017857  36.200 < 2e-16 ***
annee2020     0.654114  0.017707  36.940 < 2e-16 ***
annee2021     0.659512  0.017306  38.108 < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for gaussian family taken to be 0.0006313886)

Null deviance: 20.267141 on 70 degrees of freedom
Residual deviance: 0.040409 on 64 degrees of freedom
AIC: -309.35

Number of Fisher Scoring iterations: 2

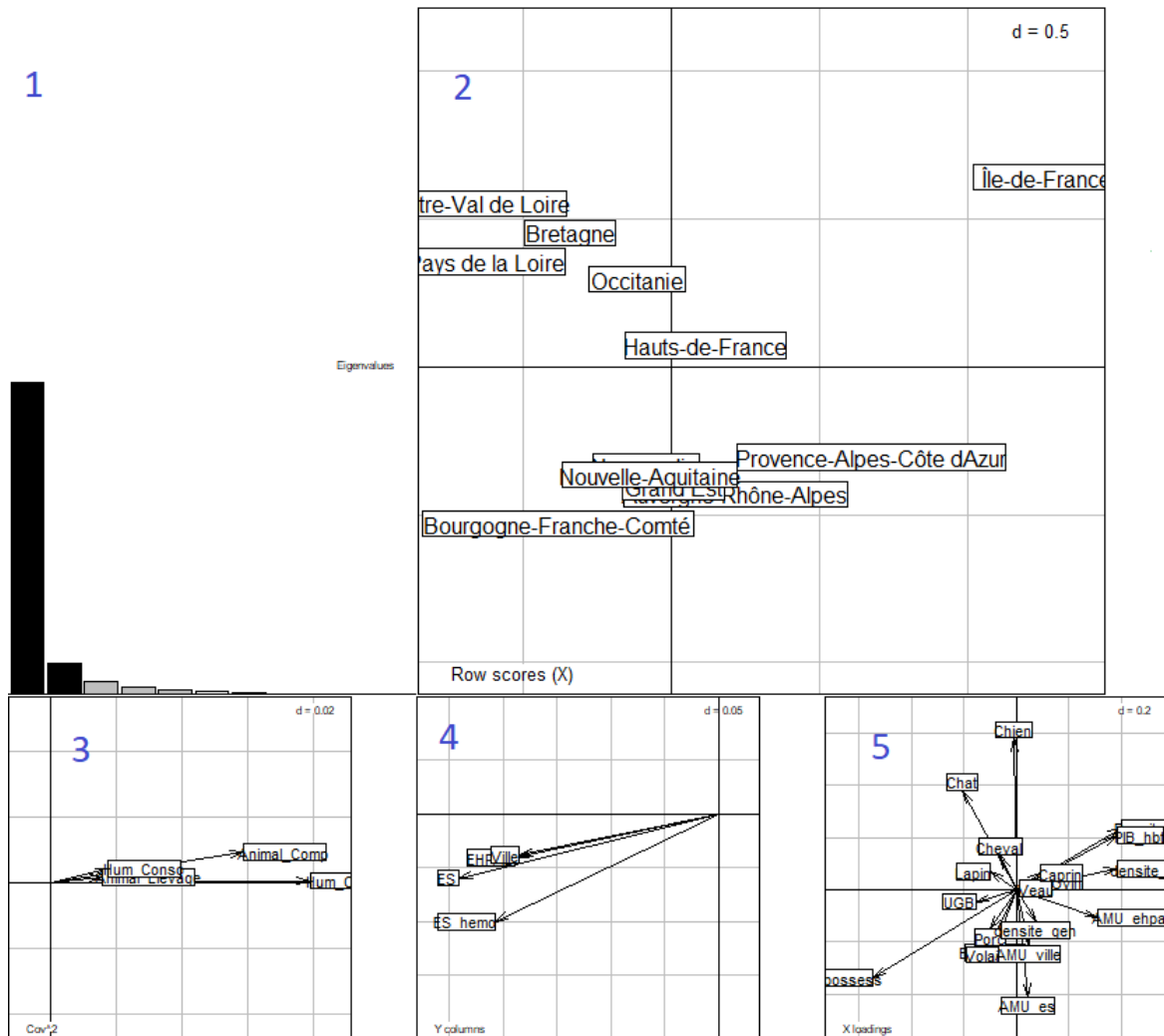
```

(d) Ville

FIGURE 4.15 – Résultat modèle de regression logistique chez l’Homme

(a) En ville, nous avons considéré le modèle pour les données de 2017 à 2021.

(b) Dans tous les modèles de regressions logistique, la null déviance est faible par rapport au nombre de degré de liberté. Ce qui nous permet d’affirmer que ces différents modèles sont significatifs. de plus, on observe que, les différences entre les années ne sont pas significatives.



1 nous permet de choisir deux dimensions optimal pour la représentation. 2 est la représentation des régions suivant ces deux axes factoriels. 3 nous permet de conclure que les blocs des variables explicatives se ressemblent mais Animal de compagnie et les caractéristiques humaines ont les plus grandes contributions pour la formation du premier axe. 4 nous permet de conclure que les populations humaines se ressemblent en termes de multisensibilité. 3 et 4 permettent de constater que les blocs de variables explicatives et le bloc de la variable dépendantes sont corrélé négativement. 5 nous permet d'analyser les relations entre différentes variables explicatives et de caractériser les régions.

FIGURE 4.17 – Représentation des résultats d'analyse descriptives des k tableaux

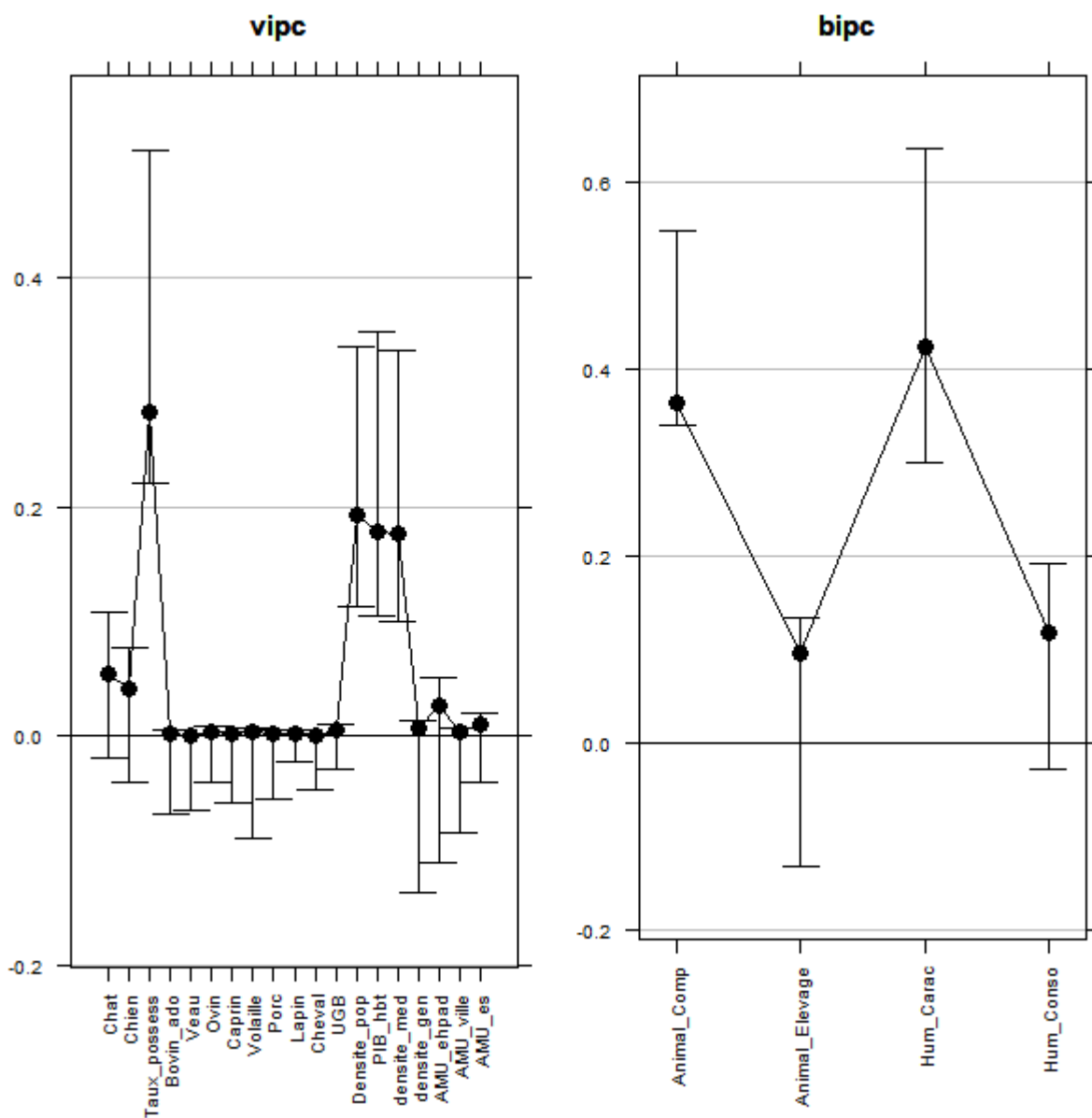


FIGURE 4.18 – Représentation du niveau d'importance des variables et des blocs de variables

BILAN PERSONNEL DE L'EXPÉRIENCE ET DES COMPÉTENCES ACQUISES

Mon rôle à l'unité EPISABE de l'anses était d'analyser les données sur l'antibio-résistance. C'est une problématique qui m'a intéressée à un certain moment de ma vie (en 2021) suite à une infection qui a été difficile à soigner. Je me posais beaucoup de question et j'avais commencé à nourrir le souhait de pouvoir un de ces jours faire des recherches dessus.

Cette expérience m'a permis de développer principalement l'autonomie, le sens des responsabilités et la communication. En effet, à travers les points d'avancement organisés régulièrement je m'efforçais à atteindre de manière rigoureuse les objectifs fixés. De plus avec les congés des tutrices, j'ai appris non seulement à me fixer des objectifs hebdomadaires afin d'avancer mais aussi à me questionner sur les résultats obtenus et à poser des questions par mails.

L'expérience m'a également permis de découvrir et d'apprendre d'autres méthodes d'analyses des données telles que la représentation des flux des données en utilisant un diagramme de Sankey et les analyses multi-blocs pour analyser simplement les liens entre plusieurs blocs de variables.

J'ai appris que je pouvais très bien m'organiser et concevoir des plans pour trouver une solution à des problèmes. Cette expérience m'a également permis de confirmer que j'aime bien avoir mon espace personnel quand je travaille. Par exemple lorsque j'avais

changé de bureau pour occuper un autre de manière temporaire, j'avais peur d'être toute seule et je pensais que j'allais être un peu triste, mais j'ai plutôt apprécié.

A travers les discussions que l'on menait dans les pauses cafés, j'ai développé l'écoute et l'observation. En effet, les cultures sont tellement différentes des miennes. Par exemple, les façons de se divertir et de partager ses expériences. Lorsque l'on a une culture complètement différente de la majorité, le temps d'intégration est plus long car dans un premier temps on écoute et on observe pour pouvoir mieux participer aux discussions prochainement.

J'ai développé ma citoyenneté en participant à un projet "one health" ayant pour but d'améliorer la santé de tous. En effet, être citoyen c'est participer à l'élaboration de la volonté générale. Et personne n'aimerait mourir à cause d'une bactérie résistante.

Le méta réseau PROMISE et le projet sur l'antibiorésistance relèvent déjà de l'innovation. Tout me semble bien organisé. Et les membres sont très enthousiastes. J'ai fait preuve de créativité en intégrant les modèles de panels dans les analyses. Et, compte tenu de la complexité des données et de la multiplicité des analyses possibles, 3 mois ont été un peu court pour explorer des démarches originales.

L'effectif majoritaire des femmes m'a le plus marqué dans cette expérience. En effet, la majorité des membres de l'unité EPISABE sont des femmes, j'ai des tutrices et une référente pédagogique à l'Ensaï. Et c'est très impressionnant pour moi de savoir à quel point les femmes sont impliquées dans la recherche.

Pour finir, cette expérience me sera utile à plusieurs niveaux. Dans le cadre de mes études, elle me permettra de valider mon stage de 2A et de toujours garder l'essentiel lorsqu'on apprend une méthode (à quoi elle sert, dans quel cadre/contexte l'utiliser, pourquoi l'utiliser). Pour ma transition dans la vie professionnelle, elle m'aide à toujours garder un esprit critique, participer à la vie de l'équipe et apprendre des collaborateurs (toujours prendre les notes par exemple). Pour ma vie personnelle, elle m'aide à ne plus avoir à me dire : "Je suis une femme donc je ne dois pas...", savoir concilier vie familiale et professionnelle (car je vais me rappeler des femmes de l'Anses) et surtout intégrer le vélo dans mes moyens de transport quotidien.