2024. Journées Recherche Porcine, 56, 81-82. Publication sous Licence Creative Commons

Résistance à la colistine chez le porc

- des mesures de maîtrise efficaces

Claire CHAUVIN (1), Elsa COZ (2), Eric JOUY (1), Marie-Laure DELIGNETTE-MULLER (2), Agnès PERRIN-GUYOMARD (3), Xavier SAUZEA (4), Philippe LE COZ (5), Alexandre POISSONNET (6), Anne HEMONIC (6), Anne CHEVANCE (7), Delphine URBAN (7)

(1) Anses Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort, Ploufragan, France
(2) Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, VetAgro, Lyon, France
(3) Anses Laboratoire de Fougères, Fougères, France
(4) Selas vétérinaire du Gouessant, Lamballe, France
(5) Chêne Vert, Chateaubourg, France
(6) IFIP, Institut du porc, Le Rheu, France
(7) Anses, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, Fougères, France

claire.chauvin@anses.fr

Colistin resistance in pigs – assessing the effectiveness of mitigation measures

The discovery of the plasmid gene for resistance to colistin *mcr-1* in 2015 profoundly changed how this widely used molecule in veterinary medicine in France was considered. Subsequently, national management measures were set up to reduce its use in animals, in line with European Union recommendations aiming at preserving usefulness of colistin for human multiresistant infections treatment. To assess the effectiveness of these measures, French sales, usage and resistance surveillance data from the pig production sector were analysed. Based on national antibiotic sales data and INAPORC Panel results, the use of colistin in pig production in France strongly decreased from 2010 to 2019. Resistance to colistin was rare or absent in commensal bacteria isolated from slaughterhouse surveillance. In contrast, analysis of susceptibility tests collected by Resapath and carried out on clinical isolates in the context of digestive disorders in pigs showed an initial increase in resistance from 2006 to 2011 and a steady decrease thereafter. The correlation between sales and clinical isolate resistance over this period was strong and significant. Thus, applications measures to decrease colistin use were effective in France, leading to a strong decrease in consumption and a simultaneous decrease in colistin-resistance of clinical *E. coli* isolates.

INTRODUCTION

En 2015, l'identification du gène plasmidique de résistance à la colistine *mcr-1* a profondément modifié la perception de cet antibiotique largement utilisé en élevage. La perspective d'une large diffusion de cette résistance, alors même que la colistine bénéficiait d'un regain d'intérêt en médecine humaine (particulièrement dans le traitement des infections multirésistantes), a conduit de nombreuses instances à recommander la réduction de son usage chez l'animal. Afin de juger de l'évolution de la résistance, depuis ce changement de perception, en regard de celle de l'usage, une analyse rétrospective des informations disponibles sur la période 2010-2019 a été conduite.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Données d'usage

Deux dispositifs complémentaires permettent de documenter l'usage de la colistine, principale représentante de la famille des polymyxines.

1.1.1. *Données de ventes*

Les ventes de médicaments vétérinaires contenant des polymyxines (i.e. la colistine pour le porc) sont annuellement recueillies par l'Anses-ANMV auprès des détenteurs d'AMM, assorties de la part estimée destinée à la production porcine. Ces données sont ensuite exprimées en biomasse traitée - journellement ou complètement - rapportées à la biomasse de porcs présente ou produite la même année en France (unités : nDDkg/kg de biomasse ou ALEA respectivement).

1.1.2. *Panel INAPORC*

Le Panel INAPORC (Poissonnet *et al*., 2022) permet depuis 2010 de documenter finement l'utilisation des antibiotiques dans un large échantillon d'élevages de porcs tirés au sort. Les pourcentages d'élevages utilisateurs et l'exposition des animaux (en nDDkg/animal) peuvent être rapportés par stade physiologique, indication majeure, ou voie d'administration.

1.2. Données de résistance bactérienne

Parmi les différentes espèces bactériennes dont la résistance est surveillée, seule *Escherichia coli* présente un nombre d'isolats suffisant pour documenter l'évolution de la résistance à la colistine.

1.2.1. *Surveillance à l'abattoir*

La surveillance de la résistance à la colistine d'isolats d'*E. coli* issus de contenu digestif de porcs abattus tirés au sort est conduite depuis 2014 selon la réglementation européenne. La molécule avait toutefois été incluse aux antibiotiques testés dès 2011, notamment dans le cadre d'une convention INAPORC.

1.2.2. *Resapath*

Le Resapath centralise les résultats d'antibiogrammes des laboratoires d'analyses vétérinaires adhérents. Faute de critère d'interprétation reconnu pour la méthode de diffusion en milieu gélosé, une analyse statistique des données de diamètres d'inhibition a été réalisée afin d'estimer une proportion annuelle d'isolats résistants (Coz *et al*., 2023).

1.3. Mesures de maîtrise

Un inventaire de toutes les dispositions réglementaires, techniques, médicales ayant pu contribuer à la réduction de l'usage de la colistine en alertant, fixant des objectifs ou permettant de réduire les troubles sanitaires a été réalisé.

1.4. Analyse des données

Les séries de données ont été représentées graphiquement et leur corrélation analysée par un test de Spearman.

2. RESULTATS

L'usage de la colistine a nettement diminué depuis 2010, comme en témoignent de manière concordante les données de ventes et les résultats du Panel INAPORC (Figure 1). Les objectifs du plan EcoAntibio et de l'agence européenne, respectivement d'une réduction de 50 % en 5 ans depuis 2014-2015 et d'un usage inférieur à 5 mg/kg, ont été dépassés.

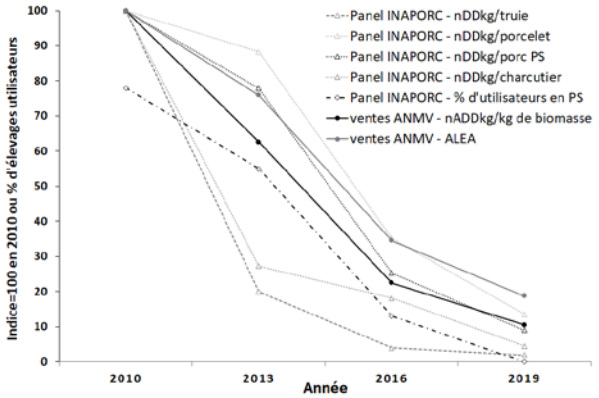

Figure 1 – Evolution des usages de la colistine

Cette réduction d'exposition des animaux semble aller de pair avec une réduction de la résistance des colibacilles isolés de troubles digestifs (Figure 2). Après une période d'augmentation marquée de la résistance entre 2006 et 2011, la diminution notée est significativement corrélée ($P < 0,05$) aux ventes.

Le faible nombre de colibacilles résistants isolés à l'abattoir (0 à 2 / an) ne permet en revanche pas d'illustrer l'impact sur la flore commensale (Figure 2). En 2021, aucun isolat n'était résistant.

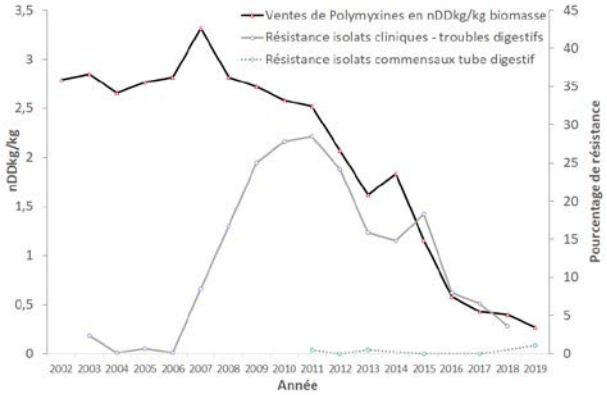

Figure 2 – Evolutions des ventes de polymyxines destinées aux porcs et de la résistance d'isolats d'*E. coli* porcins vis-à-vis de la colistine en France.

L'année 2011, qui marque le début de la diminution d'usage, correspond à la publication du 1er plan EcoAntibio. Depuis lors, un ensemble de mesures variées (médicales, réglementaires, techniques) a concouru à cette réduction constatée de l'usage et de la résistance (Tableau 1).

Tableau 1 – Principales mesures ayant pu contribuer à la réduction d'usage de la colistine et la maîtrise de sa résistance

année	Origine1	Mesure
2010	EMA	Harmonisation RCP référé Article 35
2011	Min. Agr.	1er plan EcoAntibio
2013	EMA	Avis scientifique – arrêt usage préventif
2013	I.Pharm.	AMM vaccin *E. coli*
2014	Min. Agr.	Loi d'avenir – arrêt marges arrières
2014	SNGTV	Guide d'antibiothérapie
2015	EMA	Harmonisation RCP référé Article 35
2015	I.Pharm.	AMM vaccin *E. coli*
2016	I.Pharm.	AMM oxyde de zinc
2016	EMA	Avis scientifique – objectif < 5mg/kg
2017	OMS	colistine antibiotique critique
2017	Min. Agr.	2nd plan EcoAntibio – objectif -50%
2017	I.Pharm.	AMM vaccin *E. coli*
2020	EMA	Catégorisation « usage restreint »
toute la période	Filière	Développement : pompes doseuses, aliment sécurisé, bonnes pratiques d'élevage…

[1]*EMA : European Medicine Agency ; Min. Agr. : ministère de l'Agriculture ; I. Pharm. : industrie pharmaceutique ; RCP : résumé des caractéristiques du produit*

CONCLUSION

L'application des mesures de réduction des usages de la colistine a conduit à une très forte réduction de l'exposition des porcs. Celle-ci est corrélée à une forte diminution de la résistance des colibacilles cliniques isolés de troubles digestifs, dont l'évolution a pu être documentée grâce au Résapath.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Coz E., Jouy E., Cazeau G., Jarrige N., Chauvin C., Delignette-Muller M.L., 2023. Estimation of colistin-resistance in animal clinical *Escherichia coli* isolates using a hierarchical mixture model. Prev. Vet. Med., 213, 105881.
- Poissonnet A., Corrégé I, Chauvin C., Hemonic A., 2022. Panel INAPORC, suivi des usages d'antibiotiques en élevage de porcs en France entre 2010, 2016 et 2019. Journées Rech. Porcine, 54, 369-370.