

2 Synthèse

Résistance des bactéries dans les isolats cliniques chez l'être humain

Depuis 2008, des tendances différentes se dessinent chez les bactéries à Gram positif et chez les bactéries à Gram négatif : les taux de résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* (SARM) dans les isolats invasifs ont nettement reculé, en particulier en Suisse romande. Cette tendance a également pu être observée dans différents pays européens, comme les pays limitrophes que sont l'Allemagne, la France et l'Autriche. En revanche, les taux de SARM sont en augmentation dans les échantillons prélevés sur des plaies et des abcès de patients recevant des soins ambulatoires. La résistance à la pénicilline de *Streptococcus pneumoniae* a également diminué au fil du temps, probablement grâce à l'introduction de vaccins contre les infections invasives à pneumocoques, qui ont pu provoquer un recul des sérotypes les plus résistants. Chez les entérocoques, les taux de résistance à la vancomycine restent très faibles, toutefois leur progression au cours de ces derniers mois est préoccupante.

En revanche, la résistance aux quinolones et aux céphalosporines de troisième et quatrième génération croît de façon régulière chez *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Cette évolution a pu être observée dans la plupart des pays européens et coïncide avec la large distribution des isolats producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ; cette tendance semble s'être stabilisée au cours des deux dernières années en Suisse comme dans d'autres pays européens. Heureusement, la résistance aux carbapénèmes est encore rare chez *E. coli* et *K. pneumoniae*. Dans la majorité des pays européens, on observe toutefois une résistance aux carbapénèmes croissante chez *K. pneumoniae*, alors que la résistance chez *E. coli* reste rare ; en 2016, des taux de résistance dépassant les 25 % ont été décrits en Italie, en Grèce et en Roumanie. Afin d'assurer une surveillance accrue de la distribution d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), une obligation de déclaration de ces micro-organismes est entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2016 en Suisse.

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, les fortes progressions dans les taux de résistance pour la pipéracilline-tazobactam et la ceftazidime ont connu un pic en 2015 et ont légèrement reculé depuis, alors que les taux de résistance pour les aminoglycosides sont en constante progression. Aucune tendance particulière n'a été observée chez *Acinetobacter* spp. et les taux de résistance pour les carbapénémases sont stables contrairement à ceux des autres pays européens.

Consommation d'antibiotiques en médecine humaine

Dans les hôpitaux suisses de soins aigus, la consommation de médicaments antibactériens à usage systémique (classe ATC J01) pour 100 journées d'hospitalisation a crû de 16 % à 62,2 DDD (Defined Daily Doses) entre 2007 et 2017. Elle est en revanche restée relativement stable lorsqu'exprimée en DDD pour 100 admissions : cette différence résulte d'une augmentation du nombre d'admissions accompagnée d'une diminution du nombre de journées d'hospitalisation due à une réduction de la durée des séjours à l'hôpital. La classe des antibiotiques les plus fréquemment utilisés était celle des pénicillines (classe ATC J01C), suivie des autres bêta-lactamines qui comprennent notamment les céphalosporines (classe ATC J01D), et des quinolones (classe ATC J01M).

En milieu ambulatoire, la consommation totale d'antibactériens à usage systémique (classe ATC J01) était de 10.7 DDD pour 1 000 habitants et par jour en 2017. La classe des antibiotiques les plus fréquemment utilisés était celle des pénicillines (classe ATC J01C), suivie des macrolides, lincosamides et streptogramines (classe ATC J01F), tétracyclines (classe ATC J01A) et fluoroquinolones (classe ATC J01MA). La consommation relative de fluoroquinolones et de pénicillines incluant des inhibiteurs de bêta-lactamases était relativement élevée par rapport à celle des pays membres du Réseau européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net).

Résistance des bactéries zoonotiques

Concernant la volaille, la résistance de *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) à la ciprofloxacine et à la tétracycline a augmenté de manière significative ces dernières années. De 15 % en 2006, le taux de résistance à la ciprofloxacine est passé à 51,4 % en 2016, la résistance à la tétracycline atteignant 40 %. En revanche, la résistance à l'érythromycine (2,9 %) n'a été que rarement constatée. Selon l'OMS, les fluoroquinolones et les macrolides appartiennent à la catégorie des antimicrobiens critiques de première priorité dans la médecine humaine, ces groupes de principes actifs constituant le traitement de choix en cas de forme sévère de campylobactériose ou de salmonellose chez l'homme.

Chez les porcs d'engraissement, le taux de résistance à la streptomycine des souches de *Campylobacter coli* (*C. coli*) a baissé entre 2006 et 2012. Ce taux a connu une forte croissance ces dernières années, atteignant 81,4 % en 2017. Les

résistances à la tétracycline (62,1 %) et à la ciprofloxacine (50,3 %) sont restées quant à elles relativement stables entre 2015 et 2017.

En Suisse, les *Salmonella* spp. sont rares chez les animaux de rente. Aussi le risque de transmission de salmonelles à l'homme à partir d'aliments produits avec de la viande suisse est-il considéré comme faible. De plus, leurs taux de résistance restent bas, en particulier chez *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium*.

Résistance des germes indicateurs chez les animaux

En Suisse, la résistance antimicrobienne est généralement répandue chez les entérocoques et *E. coli* isolés à partir d'animaux de rente.

Les entérocoques *E. faecalis* et *E. faecium* isolés à partir de poulets de chair ont montré une tendance inverse : tandis que la résistance d'*E. faecalis* à l'ampicilline et à la tétracycline augmente depuis 2012, les taux de résistance dans les isolats d'*E. faecalis* ont diminué dans la même période. Un phénomène analogue a été observé avec des isolats d'entérocoques prélevés chez les veaux d'engraissement. Ces dernières années, des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) n'ont été détectés qu'occasionnellement. Aucun ERV n'a été décelé chez les poulets de chair en 2016, ni chez les porcs et les veaux d'engraissement en 2017.

On observe des taux élevés de résistance à l'ampicilline (14,2 % à 38,7 %), au sulfaméthoxazole (46,9 % à 26,8 %) et à la tétracycline (13,2 % à 41,2 %) en flore commensale dans des isolats d'*E. coli* chez les poulets de chair, les porcs et les veaux d'engraissement. De plus, une résistance élevée à la ciprofloxacine a été découverte dans des isolats prélevés chez des poulets de chair (37,9 %). Les résistances à ces substances ont augmenté dans les isolats provenant de poulets de chair entre 2006 et 2012, avant de diminuer sensiblement jusqu'en 2014 ; ce recul n'a pas été observé en 2016 si ce n'est pour la tétracycline. Dans les isolats prélevés chez les veaux d'engraissement, une tendance à une diminution des résistances a été observée entre 2006 et 2013. Toutefois, les résistances à la tétracycline, au sulfaméthoxazole et à l'ampicilline ont à nouveau augmenté jusqu'en 2014 pour se stabiliser en 2015 et 2017. De 2013 à 2017, les taux de résistance aux antibiotiques mentionnés ci-dessus dans les isolats d'*E. coli* provenant de porcs d'engraissement étaient plutôt stables ou en léger recul.

Des *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC ont été identifiés dans 52,4 % des cheptels de poulets de chair examinés, 17,6 % de ceux de porcs d'engraissement et 33,2 % de ceux de veaux d'engraissement. La prévalence de BLSE/AmpC chez les poulets de chair ne cesse de croître, même si cette croissance est moins forte qu'au cours des années précédentes (41,8 % en 2014). En revanche, la prévalence de BLSE chez les porcs d'engraissement (25,7 % en 2015) a diminué ; elle est restée élevée chez les veaux (37,6 % en 2015).

Aucun *E. coli* producteur de carbapénémases n'a été identifié chez les animaux de rente.

En Suisse, la prévalence des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) chez les porcs d'engraissement au moment de l'abattage progresse constamment depuis que sa détection fait partie intégrante des mesures de surveillance. La prévalence des SARM est passée de 2 % en 2009 à 20,8 % en 2013 pour atteindre 44 % en 2017. La même tendance a été observée dans une moindre mesure chez les veaux d'engraissement. En 2017, la prévalence effective était de 8,1 %. Les résultats pour les SARM confirment en particulier que les types spa t034 et spa t011 sont en passe de s'étendre largement dans les cheptels de porcs d'abattage. Ces génotypes font partie d'un certain complexe clonal CC 398, typiquement associés aux animaux de rente. Les SARM associés aux animaux de rente (livestock-associated, LA-MRSA) peuvent se transmettre de l'animal à l'homme. Une étude relative aux porteurs de SARM parmi les patients hospitalisés en Suisse a révélé deux cas (n=163).

Résistance des germes indicateurs dans la viande

Des *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC ont été découverts dans 49,3 % des échantillons de viande de poulet. La prévalence est sensiblement différente selon qu'il s'agit de viande suisse (41,9 %) ou de viande d'importation (64,9 %). On observe toutefois une diminution globale de la prévalence dans ces deux types de viande dans la période sous revue (65,5 % pour la viande suisse et 85,6 % pour la viande importée en 2014). Bien qu'une tendance à la baisse ait été observée, la prévalence de ces *E. coli* multirésistants reste très élevée et liée à une forte prévalence d'*E. coli* producteurs de BLSE/AmpC chez les poulets de chair.

En revanche, l'*E. coli* producteur de BLSE/AmpC a été identifié dans un seul échantillon de porc (n=302) et deux de bœuf (n=299). Cet écart peut s'expliquer par la prévalence plus basse de cette bactérie chez les porcs et les veaux suisses et la différence dans les méthodes d'abattage. Aucun *E. coli* producteur de carbapénémases n'a été identifié dans les échantillons de viande fraîche.

Des SARM ont été trouvés en grande quantité uniquement dans la viande de poulets d'origine étrangère (9,3 % en 2016). En 2016, aucun SARM n'a été identifié dans les échantillons de viande de poulets élevés en Suisse (n=205), ni dans la viande de bœufs suisses (n=299) et seulement deux cas ont été observés dans la viande de porcs suisses (n=301). Ce dernier résultat est particulièrement intéressant car il montre que malgré la forte augmentation de SARM identifiés chez les porcs d'engraissement (prévalence de 44,0 %), leur prévalence dans la viande fraîche semble ne pas avoir progressé. Ces données confirment que l'alimentation n'est pas considérée comme une source pertinente de transmission des SARM à l'homme.

Résistance des bactéries dans les isolats cliniques chez l'animal

La surveillance de l'antibiorésistance des agents pathogènes d'importance clinique sur le cheptel malade et les animaux de compagnie est particulièrement utile aux vétérinaires dans leur choix de l'antibiothérapie la plus appropriée, ceux-ci ne pouvant généralement pas s'appuyer sur un antibiogramme préalable au premier traitement. Ces données comblent en outre une autre lacune importante dans la surveillance de l'antibiorésistance selon l'approche One Health.

Aussi, en 2015, l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) a-t-il lancé un projet pilote de surveillance des agents pathogènes animaux en Suisse, conjointement avec le Centre des zoonoses, des maladies animales d'origine bactérienne et de l'antibiorésistance (ZOBA), laboratoire de référence en matière de résistance aux antimicrobiens en Suisse.

Toutes les souches proviennent d'isolats cliniques prélevés chez des animaux malades examinés par le ZOBA. Les échantillons provenant d'animaux auxquels un traitement antimicrobien avait été administré avant le prélèvement ont été exclus de l'étude. À la différence de la surveillance d'isolats d'animaux abattus en bonne santé, les données relatives à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ont été interprétées en fonction de valeurs cliniques limites. Par exemple, en médecine des petits animaux, des données sont recueillies sur la résistance des *S. pseudintermedius* isolés à partir de plaies infectées chez des chiens, et des *E. coli* isolés à partir d'infections des voies urogénitales canines. L'ensemble des données a été complété par celles concernant des *Staphylococcus aureus* trouvés sur des échantillons de mammite bovine et des *zooepidemicus*, sous-espèces des *Streptococcus equi*, provenant d'infections purulentes chez des chevaux.

Le haut niveau de résistance à des antimicrobiens importants souligne la nécessité d'assurer une surveillance systématique. Il faut s'attendre de plus en plus à ce que des agents pathogènes multirésistants provoquent des infections chez des animaux. Toutefois, les données présentées ne justifient pas l'usage d'agents antimicrobiens d'importance critique, des antibiotiques de première intention suffisamment efficaces pour traiter les différents cas cliniques étant disponibles. Cette surveillance sera encore plus représentative à l'avenir puisqu'à partir de 2019, elle portera également sur les isolats d'autres laboratoires suisses.

Vente d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire

Les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire ont continué à diminuer en 2016 et 2017. Globalement, 38 377 kg de médicaments de ce type ont été vendus en 2016 et 32 328 kg en 2017, soit une baisse atteignant 53 % (37 tonnes) depuis

2008. Ce recul est principalement dû à une baisse des ventes des prémélanges pour aliments médicamenteux.

Le classement des ventes d'antimicrobiens reste inchangé : les sulfonamides sont en tête, suivis des pénicillines et des tétracyclines. Ces trois classes sont souvent vendues sous forme de prémélanges pour aliments médicamenteux. La part des antibiotiques autorisés uniquement pour les animaux s'élève à 2,5 % de la quantité totale.

Les ventes d'antimicrobiens critiques de première priorité en médecine humaine ont diminué en 2016 et 2017 ; les ventes de macrolides ont baissé de 25 % en 2016 et de 20 % supplémentaires en 2017. Les ventes de fluoroquinolones ont chuté de 21 % en 2016 et de 25 % en 2017. Celles de céphalosporines de troisième et quatrième génération ont diminué d'environ 23 % en 2016 et dans la même proportion en 2017. Les ventes de colistine ont baissé d'environ 79 % depuis 2008. Exprimées en corrélation avec la biomasse analysée, les ventes de colistine atteignent 0,4 mg/PCU (population correction unit) en Suisse. Ces quantités sont inférieures à la moyenne européenne et répondent à l'exigence de l'Union européenne (UE) de réduire la colistine à 1 mg/PCU maximum pour maintenir l'efficacité du traitement d'infections graves chez l'être humain.

Analyses

L'étude présentée dans ce rapport est la première du genre en Suisse. Elle vise à comparer les données humaines et animales de l'utilisation des antibiotiques, et tente d'évaluer les liens entre l'administration de ces médicaments et l'antibiorésistance. L'objectif est d'examiner les informations relatives à la consommation et aux résistances en Suisse comme le fait le rapport JIACRA dans l'Union européenne. Toutefois, par manque de temps et de données, seule une analyse préliminaire a été menée. Dans les années à venir, lorsque des informations plus solides seront disponibles, il sera possible d'effectuer des recherches plus significatives, et de se concentrer sur les potentielles relations entre l'utilisation des antibiotiques et les résistances observées.

Une étude des caractéristiques moléculaires du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a été entreprise dans le but de comprendre l'épidémiologie de cette bactérie et le risque qu'elle se transmette des animaux aux êtres humains. Cette analyse a permis de comparer les caractéristiques moléculaires de souches prélevées sur du bétail et de la viande avec celles de souches provenant d'isolats humains, constitués à partir de vétérinaires et de fermiers en bonne santé ainsi que de patients d'hôpitaux suisses. L'étude fournit des informations utiles à propos de la dissémination des SARM nosocomiaux (HA-SARM), d'origine communautaire (CA-SARM) et associées au bétail (LA SARM) dans les contextes humain et vétérinaire. Elle nous aide ainsi à mieux évaluer les risques de transmission en Suisse. Dans notre pays, la prévalence du portage de SARM a connu une forte augmentation chez les porcs à l'en-

grais au cours des dix dernières années. La prévalence dans la viande suisse de porc, de bœuf et de poulet est très basse. Les souches détectées appartiennent au type LA-SARM. Une étude réalisée avec des vétérinaires et des fermiers avait révélé que la majorité des SARM provenant de ces personnes était de type LA ; ce constat corrobore les résultats obtenus à propos de souches prélevées sur du bétail, qui sont du même type. La grande majorité des SARM provenant de patients hospitalisés sont de type HA ou CA ; cependant, une souche de type LA a été détectée chez deux d'entre eux. Il est donc nécessaire d'assurer une surveillance continue et d'effectuer un typage moléculaire d'isolats de SARM à la fois chez les humains et chez les animaux.