



**COMITÉ SCIENTIFIQUE
DE L'AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE**

AVIS 04-2015

Objet : Evaluation du rapport 'Antimicrobial resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: trend analysis 2011-2013' (dossier Sci Com 2014/18).

Avis approuvé par le Comité scientifique le 27/02/2015.

Résumé

L'AFSCA fait procéder chaque année à un monitoring de la résistance aux antibiotiques des germes intestinaux commensaux (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*) chez différentes espèces/catégories d'animaux: veaux de boucherie, jeunes bovins (< 8 mois), porcs de boucherie et poulets de chair. Le rapport présenté comprend une analyse des tendances des résultats du monitoring de la résistance antimicrobienne chez ces germes indicateurs pour la période 2011-2013.

Il est demandé au Comité scientifique de valider le rapport et de donner une description des éléments manquants pour rendre le rapport apte à servir de modèle pour le rapport annuel des tendances concernant la résistance aux antibiotiques chez les germes indicateurs des animaux de rente en Belgique.

Le Comité scientifique estime que cette étude est très intéressante et permet de se faire une idée de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, mais que les résultats sont plutôt préliminaires. Les incertitudes dans le plan d'échantillonnage et le court laps de temps couvert par l'étude font qu'il est encore trop tôt pour identifier de réelles tendances. Il est, pour l'instant, recommandé de publier les résultats d'une manière exclusivement descriptive. Si une analyse statistique est quand même réalisée, les limites de cette analyse devront être clairement mentionnées, et les conclusions devront être abordées avec la plus grande prudence. Le risque existe, en effet, que les limitations du modèle et des imperfections dans le plan d'échantillonnage puissent expliquer une partie des tendances observées.

Quelques recommandations générales et spécifiques ont été formulées sur le plan de l'échantillonnage, de l'analyse statistique et du rapportage, qui pourront être prises en compte dans des études ultérieures.

La réalisation annuelle d'une telle étude est fortement recommandée pour suivre de près l'impact de la politique et des efforts des différents secteurs en ce qui concerne une réduction de l'utilisation de produits antimicrobiens dans l'élevage des animaux de rente.

Summary

Advice 04-2015 of the Scientific Committee of the FASFC on the evaluation of the study 'Antimicrobial resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: trend analysis 2011-2013' (dossier Sci Com 2014/18).

The FASFC yearly orders a monitoring of the antimicrobial resistance of commensal intestinal bacteria (*E. coli*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) of different animal species/categories: veal calves, young cattle (<8m), fattening pigs and broilers. The submitted study describes a trend analysis of the results of the monitoring for antimicrobial resistance amongst these indicator bacteria during the period 2011-2013.

The Scientific Committee is asked to validate this study and to describe the missing elements to render the study suitable to serve as a template for the annual report on the trend analysis regarding antimicrobial resistance of indicator bacteria of livestock in Belgium.

The Scientific Committee is of the opinion that this study is very interesting and allows to have an idea about the evolution of antimicrobial resistance, but that the results have to be considered as preliminary. Given the uncertainties in the sampling plan and the short timeframe, it is too early to identify real trends. For the time being it is recommended to present the results only in a descriptive manner. If a statistical analysis is yet to be performed, the limitations of this analysis should be clearly stated and one should be extremely careful with the conclusions because the risk exists that limitations of the model and imperfections of the sampling plan explain some of the perceived trends.

Furthermore the Scientific Committee has formulated some general and specific remarks regarding the sampling plan, the statistical analysis and the presentation of the results that can be taken into account for future studies.

It is strongly recommended to perform yearly such a study to monitor the impact of policy and the efforts of the different sectors regarding reduction of the use of antimicrobials in livestock production.

Mots clés

résistance aux antibiotiques – analyse de tendances – élevage d'animaux de rente – organismes indicateurs

1. Termes de référence

L'AFSCA fait procéder chaque année à un monitoring de la résistance aux antibiotiques de la flore intestinale commensale (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*) chez différentes espèces animales/catégories d'animaux: veaux de boucherie, jeunes bovins (< 8 mois), porcs de boucherie et poulets de chair.

La résistance aux antibiotiques des germes chez les animaux met en danger la lutte contre les maladies animales et constitue un danger potentiel pour la santé publique, par le biais du transfert de la résistance. Les tendances dans la résistance antimicrobienne chez les germes indicateurs seront utilisées à l'avenir pour évaluer l'efficacité des mesures prises en vue de réduire la résistance aux antibiotiques.

Le rapport présenté comporte une analyse des tendances des résultats du monitoring de la résistance antimicrobienne chez les germes indicateurs pour la période 2011-2013 et peut être retrouvé par le lien suivant : http://www.coda-cerva.be/images/stories/rapports-et-publications/AMR_Trend%20Analysis_final_16_07_14.pdf

Il est demandé au Comité scientifique :

- de valider le rapport 'Resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: Trend Analysis 2011-2013';
- de donner une description des éléments manquants pour rendre le rapport apte à servir de modèle pour le rapport annuelle des tendances concernant la résistance aux antibiotiques chez les germes indicateurs des animaux de rente en Belgique.

Considérant les débats menés lors des réunions du groupe de travail des 14 novembre 2014 et 29 janvier 2015 (avec chaque fois une audition des auteurs du rapport), et lors des séances plénières des 21 novembre 2014 et 27 février 2015;

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

2. Avis

2.1. Remarques d'ordre général

Le Comité scientifique estime que le rapport 'Antimicrobial Resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: Trend Analysis 2011-2013' est une étude très intéressante, permettant de se faire une idée de l'évolution de la résistance aux antibiotiques dans le secteur des animaux de rente. Dans l'étude, les méthodes statistiques correctes sont utilisées pour l'ensemble des données actuelles. La réalisation annuelle d'une telle étude est fortement recommandée pour suivre de près l'impact de la politique et des efforts des différents secteurs en ce qui concerne une réduction de l'utilisation de produits antimicrobiens dans l'élevage des animaux de rente.

Le Comité scientifique estime que les résultats de cette étude sont plutôt préliminaires étant donné que le terme de 3 ans constitue le minimum absolu pour pouvoir procéder à une analyse des tendances. Dans les analyses de tendances sur des périodes plus courtes, le hasard joue un trop grand rôle. Il est conseillé pour l'instant de publier les résultats d'une manière exclusivement descriptive. Si une analyse statistique est quand même effectuée, les limites de cette analyse doivent être clairement mentionnées et les conclusions devront être abordées avec la plus grande prudence.

Le Comité scientifique constate qu'il n'y a pas suffisamment d'informations disponibles concernant l'échantillonnage et la façon dont il a été effectué. Sur base de quelques variations dans les résultats qui sont étonnants et difficiles à expliquer (p. ex. le niveau de résistance générale plus élevé en 2012 par rapport à 2011 et 2013), la crainte existe que l'échantillonnage n'était jusqu'à présent pas suffisamment aléatoire, mais était plutôt un 'convenience sampling' (au moins pour une partie des échantillons). Ceci a évidemment de graves implications pour la représentativité des données et pour la comparabilité entre des années consécutives. En général, il est conseillé que le rapport fournisse plus de détails concernant le plan d'échantillonnage et plus spécifiquement la répartition des échantillons dans le temps et l'espace. Ce faisant, il faut tendre à une standardisation maximale. Des informations complémentaires concernant la répartition des échantillons entre les différentes exploitations d'élevage, provinces et abattoirs peuvent, en effet, permettre à l'avenir de prendre en compte des effets de clustering dans les analyses statistiques ce qui bénéficiera grandement à la valeur et à l'interprétation des résultats.

Comme il n'y a pas encore suffisamment de données disponibles, il n'a pas encore été possible d'évaluer des modèles non linéaires sur base de l'ensemble des données actuelles. A l'avenir, il est conseillé de sûrement tester ces modèles, étant donné qu'on s'attend à ce que la résistance aux antibiotiques évolue aussi de façon non linéaire.

Dans l'étude, il est fait usage de valeurs limites pour caractériser les espèces bactériennes étudiées sur le plan de la présence ou de l'absence de multirésistance (résistance à 3 produits antimicrobiens ou davantage) et du degré de résistance (degré élevé de résistance : > 50 % des isolats sont résistants à 1 produit antimicrobien). Malgré le fait que l'EFSA (2014) utilise également de telles valeurs limites arbitraires, le Comité scientifique est cependant partisan de seulement décrire les résultats et de ne pas appliquer de valeurs limites. Surtout pour le degré de résistance, une telle valeur limite peut mener à une interprétation erronée. Pour certaines catégories d'antibiotiques, une prévalence de résistance de 50 % constitue un résultat à prévoir, et par conséquent pas très alarmant (p.ex. tétracyclines), alors que pour d'autres types de produits antimicrobiens un tel niveau serait alarmant (p. ex. céphalosporines de 3^{ème} génération ou fluoroquinolones). Pour indiquer une distinction dans l'importance des différents produits antimicrobiens, on peut envisager de répartir les résultats selon les codes de couleurs appliqués par l'AMCRA pour les différentes catégories d'antibiotiques (AMCRA 2014). Les codes de couleurs de l'AMCRA sont basés sur l'importance de la molécule pour la santé publique et animale, selon les listes publiées par respectivement l'Organisation Mondiale de la Santé (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf) et l'Organisation Mondiale de Santé Animale (<http://www.oie.int/doc/ged/D9840.PDF>). La préférence a été donnée à l'intérêt humain avant l'intérêt vétérinaire. Pour l'attribution de codes de couleurs, on a aussi tenu compte de l'avis du 'Gezondheidsraad' des Pays-Bas (<http://wvab.knmvd.nl/wvab>) et des avis spécifiques de la 'European Medicines Agency'.

Etant donné que, dans cette étude, on utilise des tests multiples, il est nécessaire d'appliquer une correction au moyen d'une correction de Bonferroni ou d'une autre méthode similaire. Il est également conseillé, au fur et à mesure que plus de données annuelles seront disponibles, de prédéfinir clairement, non seulement le niveau de signification (erreur de type I), mais aussi certainement la puissance statistique (erreur de type II).

Pour certaines années, il y a de très faibles nombres d'isolats pour certaines combinaisons bactérie/espèce animale (principalement pour les entérocoques). Il est conseillé de les décrire seulement dans les tableaux, mais de ne pas les reprendre dans les graphiques et de ne pas y associer de conclusion ou d'interprétation. Sur base de ces tailles d'échantillons très restreintes, il est également déconseillé de procéder à des analyses de tendance.

A l'avenir, il est conseillé de publier les résultats de ce rapport conjointement au rapport annuel BelVetSac, dans lequel est rapportée l'utilisation d'antibiotiques, ou d'y faire au moins référence, pour vérifier si certaines évolutions dans la résistance peuvent être mises en concordance avec les évolutions dans l'utilisation.

2.2. Remarques spécifiques

- Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être mieux décrits et il faut mentionner des nombres.
- Le seuil significatif devrait être indiqué partout clairement.
- Concernant l'isolement des différents germes, il manque quelques données :
 - o Pour les entérocoques, il y a eu un enrichissement en 2011. Cela doit être mentionné.
 - o Plus de détails sont souhaitables en ce qui concerne les méthodes d'isolement (p. ex. quels milieux ont été utilisés).
 - o L'identification des espèces bactériennes est-elle certaine? Si ce n'est pas le cas, il faut le signaler.
- Pour les veaux de boucherie, les échantillons ont été prélevés en 2011 dans les exploitations d'élevage, alors que, les années suivantes, ils ont été prélevés à l'abattoir. Ceci doit être clairement mentionné dans les résultats et la discussion.
- Pour le Synercid (substances actives quinupristin/dalfopristin) chez *Enterococcus faecium*, la valeur ECOFF mentionnée n'est plus retenue par EUCAST (EU Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, 2013). Il faudrait signaler que cette valeur ECOFF n'est peut-être plus la bonne.
- Conformément aux conventions européennes, les entérocoques ne seront à l'avenir plus repris dans le monitoring. Le Comité scientifique estime regrettable le fait que la résistance ne fera plus l'objet d'un suivi pour les germes Gram positifs, d'autant plus que l'évolution de la résistance antimicrobienne peut fortement différer entre espèces (groupes d'espèces). Eventuellement, on peut envisager de reprendre tous les 2 à 3 ans les entérocoques dans le plan d'échantillonnage.
- Certains produits antimicrobiens dans le modèle font partie du même groupe de molécules et il y a donc une corrélation entre elles étant donné que l'éventuelle résistance dans une espèce bactérienne se déroule souvent via le même mécanisme pour toutes les molécules du groupe (résistance croisée). Il y a aussi une corrélation possible en ce qui concerne la résistance dans une espèce bactérienne par rapport à plusieurs antibiotiques différents (co-résistance). A l'avenir, il serait indiqué de tenir compte de ces corrélations possibles.

3. Conclusions

Le Comité scientifique estime que cette étude est très intéressante et permet de se faire une idée de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, mais que les résultats sont encore très préliminaires. Les incertitudes dans le plan d'échantillonnage et le court laps de temps couvert par l'étude font qu'il est encore trop tôt pour identifier de réelles tendances. Il est conseillé pour l'instant de publier les résultats d'une manière exclusivement descriptive. Si une analyse statistique est quand même réalisée, les restrictions de cette analyse devront être clairement mentionnées, et les conclusions devront être abordées avec la plus grande prudence. Le risque existe, en effet, que les limitations du modèle et des imperfections dans le plan d'échantillonnage peuvent être la cause d'une partie des tendances observées.

Quelques recommandations générales et spécifiques ont été formulées sur le plan de l'échantillonnage, de l'analyse statistique et du rapportage, et pourront être prises en compte dans des études ultérieures.

La réalisation annuelle d'une telle étude est fortement recommandée pour suivre de près l'impact de la politique et des efforts des différents secteurs en ce qui concerne une réduction de l'utilisation de produits antimicrobiens dans l'élevage des animaux de rente.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr. Etienne Thiry (Sé.)

Bruxelles, le 06/03/2015

Références

Scientific report of EFSA and ECDC: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA Journal 2014;12(3): 3590. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-in-zoonotic-and-indicator-bacteria-summary-report-2012.pdf>

Formularium voor verantwoord gebruik van antibacteriële middelen in de rundveehouderij, pluimveehouderij en varkenshouderij. versie 1.1, 2014: www.amcra.be

EU Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, National Food Institute, Denmark. Newsletter to the National Reference Laboratories for Antimicrobial Resistance. No. 7 – December 2013

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants:

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, S. De Saeger*, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem[†]

*: expert invité

Conflit d'intérêts

Un conflit d'intérêts a été constaté pour H. Imberechts en raison de son implication dans les analyses et le rapportage des résultats qui se trouvent à la source de cette étude. H. Imberechts n'a pas pris part aux débats menant à la validation du présent avis.

Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail était composé de:

Membres du Comité scientifique

J. Dewulf (rapporteur), D. Berkvens, L. De Zutter, L. Herman, N. Speybroeck

Experts externes

F. Boyen (UGent), P. Butaye (CERVA), K. Dierick (ISP)

Cadre juridique de l'avis

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 09 juin 2011.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données arrivent à sa disposition après la publication de cette version.