

**AVIS 14-2017**

**Objet :**

**Prévention et contrôle de la résistance aux  
carbapénèmes chez les animaux**

(SciCom 2016/08 – auto-saisine)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 16/06/2017

**Mots-clés :**

Carbapénèmes - agents antimicrobiens - résistance aux antibiotiques - épidémiologie - évaluation des risques

**Key terms:**

Carbapenem – antimicrobials – antimicrobial resistance – epidemiology – risk assesement

## Table des matières

Synthèse.....	3
Summary.....	6
1. Termes de référence .....	8
1.1. Objectif.....	8
1.2. Méthodologie.....	8
2. Définitions & Abréviations .....	8
3. Introduction/Contexte .....	9
3.1. Définition de la résistance.....	9
3.2. Antibiotiques carbapénèmes .....	10
3.3. Résistance aux carbapénèmes.....	11
4. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux (y compris les animaux de compagnie) et dans les produits d'origine animale .....	12
4.1. Belgique .....	12
4.2. Europe .....	13
4.3. Monitoring de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux et dans les produits d'origine animale en Belgique .....	14
5. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes dans l'environnement.....	14
6. Prévalence des bactéries RCP en médecine humaine.....	15
7. Voies d'introduction potentielles et sélection de la résistance aux carbapénèmes dans la population animale .....	19
7.1. Animaux de compagnie.....	19
7.2. Animaux d'élevage (producteurs de denrées alimentaires).....	19
7.3. Risque de transmission depuis la population humaine .....	20
8. Recommandations relatives à la prévention de l'introduction et de la transmission des bactéries RCP .....	20
8.1. Monitoring et surveillance .....	20
8.2. Mesures à recommander pour la prévention de la transmission de la résistance aux carbapénèmes vers les animaux.....	20
9. Mesures à recommander si des bactéries RCP venaient à être découvertes chez des animaux ou dans des produits d'origine animale.....	21
9.1. Exploitation positive aux bactéries RCP (animaux producteurs de denrées alimentaires) .....	21
9.2. Produits d'origine animale positifs aux bactéries RCP .....	21
9.3. Animaux de compagnie positifs aux bactéries RCP.....	22
9.4. Tracing .....	22
10. Incertitudes .....	22
Conclusion.....	22
Références .....	24
Membres du Comité scientifique.....	28
Conflit d'intérêts .....	28
Remerciements .....	28
Composition du groupe de travail .....	28
Cadre légal .....	29
Disclaimer .....	29

## Tableaux

Tableau1. Les enzymes carbapénémases les plus fréquentes : caractéristiques et répartition géographique (selon Viau et al., 2016) .....	11
Tableau2. Carbapénémases les plus fréquentes chez les Enterobacteriaceae avec mention de leur localisation génétique et de leur spectre d'hydrolyse (selon Nordmann et al., 2012) .....	12
Tableau3. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez les espèces bactériennes invasives jugées importantes au niveau clinique en médecine humaine en 2015 (d'après : EARS-Net, 2015) .....	16
Tableau4. Nombre total d'isolats invasifs de <i>Klebsiella pneumoniae</i> rapportés et combinaisons de résistances y associées, Belgique (surveillance sur base volontaire) – EARS-net (www.nsih.be, 2016). .....	16
Tableau5. Nombre total d'isolats invasifs d' <i>Escherichia coli</i> rapportés et combinaisons de résistances y associées, Belgique – EARS-net (www.nsih.be, 2016). .....	17

## Synthèse

### Prévention et contrôle de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux

#### Contexte & Problématique

Les carbapénèmes constituent un groupe d'antibiotiques essentiels pour le traitement des infections causées par les bactéries Gram-négatif résistantes en médecine humaine, en particulier les Entérobactéries productrices de beta-lactamines à spectre élargi. Les bactéries résistantes aux carbapénèmes (RCP) sont insensibles à la quasi-totalité des antibiotiques  $\beta$ -lactamines. De plus, la résistance aux carbapénèmes est souvent présente chez des bactéries multi-résistantes en association avec des résistances vis-à-vis d'autres antibiotiques critiques.

Bien que les carbapénèmes ne soient pas enregistrés pour une utilisation en médecine vétérinaire, le présent avis auto-saisine souhaite attirer l'attention sur le fait que la résistance aux carbapénèmes a déjà été sporadiquement rapportée chez des bactéries présentes chez les animaux (tant les animaux de compagnie que d'élevage), sans qu'une cause évidente puisse être citée. Si les bactéries RCP faisaient partie du microbiote (la microflore) des animaux, de telles bactéries ou leurs gènes de résistance pourraient être transmis à l'homme via un contact direct ou via la chaîne alimentaire et engendrer un risque d'échecs thérapeutiques.

Afin de limiter le risque pour l'animal et pour l'homme, le Comité souhaite attirer l'attention sur l'importance de la surveillance des bactéries RCP chez les animaux. Il formule également plusieurs propositions de mesures de gestion dans l'espoir d'interrompre aussi rapidement que possible la propagation des bactéries RCP si elles apparaissent dans la chaîne alimentaire.

#### Méthodologie

Le présent avis se fonde sur les données disponibles dans la littérature scientifique, sur les résultats des programmes actuels de surveillance des bactéries RCP en Belgique et sur l'opinion des experts.

#### Prévalence des bactéries résistantes aux carbapénèmes chez les animaux, dans les produits d'origine animale et dans l'environnement

Dans les pays non européens, des indications toujours plus nombreuses montrent que les bactéries RCP sont également présentes de manière généralisée chez les animaux. De plus, il a récemment été démontré que, dans certains pays, elles sont généralement découvertes chez des animaux faisant l'objet d'un élevage intensif.

La situation n'est actuellement pas la même en Europe où des bactéries RCP n'ont été que sporadiquement isolées chez des animaux. L'avis fournit un aperçu de la littérature relative à la découverte de bactéries RCP chez les animaux, y compris chez les animaux de compagnie, au sein de l'UE. En Belgique, 1 seul cas de bactérie RCP a été recensé à ce jour chez des animaux vivants (chevaux). De plus, une souche de *Escherichia (E.) coli* productrice de la carbapénémase VIM-1 a été décelée pour la première fois à la fin de l'année 2015 dans de la viande de porc. L'origine de la souche concernée n'a pas pu être déterminée.

En outre, une émergence de preuves atteste de la contamination environnementale par les bactéries RCP. Ces bactéries sont probablement d'origine humaine étant donné qu'elles affichent de grandes similitudes avec les isolats cliniques humains et qu'elles sont souvent isolées à proximité des hôpitaux et des établissements de soins. L'avis fournit un aperçu succinct de la littérature relative à quelques cas de bactéries RCP retrouvées dans l'environnement au sein de l'Union Européenne (UE).

#### Voies d'introduction potentielles et sélection de la résistance aux carbapénèmes dans la population animale

Les bactéries présentant une résistance acquise aux carbapénèmes pourraient atteindre la population animale, et s'y propager, de trois manières différentes :

- via la sélection de souches résistantes chez les animaux en conséquence de l'administration d'antibiotiques carbapénèmes à ces animaux,

- via la transmission, de l'homme à l'animal, de souches résistantes, par contact direct entre l'animal et l'homme,
- via l'introduction de la résistance aux carbapénèmes dans la population animale par le biais d'une contamination environnementale (essentiellement d'origine humaine).

Après introduction de bactéries RCP d'origine humaine ou environnementale, ces souches résistantes peuvent ensuite subir une sélection chez les animaux via une co-sélection et/ou sélection croisée de résistance en conséquence de l'administration d'autres antibiotiques fréquemment utilisés chez les animaux (par exemple, antibiotiques  $\beta$ -lactamines).

Si la population animale venait à constituer un réservoir de bactéries RCP, ces bactéries pourraient alors ensuite être retransmises à l'homme par contact direct ou indirect (via l'environnement).

### **Recommandations relatives à la prévention de l'introduction et de la propagation des bactéries RCP**

En matière de prévention d'introduction, il est fortement recommandé d'interdire totalement l'administration d'antibiotiques du groupe des carbapénèmes aux animaux, et ce tant chez les animaux d'élevage (producteurs de denrées alimentaires), comme c'est le cas actuellement, que chez les animaux de compagnie. De plus, une politique imposant une restriction générale de l'administration d'antibiotiques aux animaux est essentielle afin d'éviter autant que possible la co-sélection ou la sélection croisée de la résistance aux carbapénèmes. Enfin, il est essentiel de sensibiliser les propriétaires d'animaux et les soigneurs animaliers porteurs de bactéries RCP ou étant en contact avec des patients humains à risque et les voyageurs vers des régions où les bactéries RCP sont endémiques, quant aux éventuels risques qu'ils présentent en termes d'introduction des bactéries RCP dans la population animale.

En matière de surveillance, il est recommandé de poursuivre le screening actuel, tant chez les animaux que dans les produits d'origine animale, de la résistance aux carbapénèmes durant le monitoring de la résistance antimicrobienne des germes indicateurs à l'aide de milieux sélectifs. De plus, il est recommandé d'encourager les laboratoires à notifier l'éventuelle détection de bactéries RCP ou de mener une enquête annuelle.

### **Mesures à prendre si des bactéries RCP venaient à être découvertes chez des animaux ou dans des produits d'origine animale**

En fonction des cas (animaux d'élevage, animaux de compagnie ou produits d'origine animale détectés positifs pour la présence de bactéries RCP), plusieurs mesures sont proposées. Celles-ci ont pour principal objectif d'éviter la propagation et la sélection des bactéries RCP décelées et comprennent notamment : un renforcement de la biosécurité, l'utilisation restrictive des antibiotiques, l'interdiction de déplacement des animaux, l'échantillonnage et une sensibilisation des propriétaires et soigneurs animaliers.

De plus, il est primordial d'initier une étude épidémiologique (de traçage) afin de trouver l'origine de l'infection. En cas de risque élevé de propagation sur la base de l'évaluation du risque, l'élimination des animaux doit être envisagée.

### **Conclusions**

Dans les pays non européens il y a de plus en plus de données indiquant que des bactéries RCP sont généralement présentes chez les animaux. En Belgique, et par extension en Europe, la prévalence chez les animaux est encore très faible. Toutefois, des bactéries RCP ont été sporadiquement isolées chez des animaux et dans des produits d'origine animale dans différents pays membres de l'UE.

Si des bactéries RCP venaient à apparaître dans le microbiote (la microflore) des animaux, de telles bactéries ou leurs gènes de résistance pourraient être transmis à l'homme via un contact direct ou via la chaîne alimentaire et engendrer un risque d'échecs thérapeutiques. Étant donné que les antibiotiques carbapénèmes sont des armes thérapeutiques essentielles pour le traitement d'infections causées par les bactéries à Gram négatif multi-résistantes en médecine humaine, le

Comité souhaite attirer l'attention sur l'importance du monitoring des bactéries RCP chez les animaux. Ce monitoring existe déjà et doit être poursuivi.

Plusieurs recommandations sont formulées afin d'éviter l'introduction des bactéries RCP chez les animaux. Enfin, plusieurs mesures à prendre sont proposées si des bactéries RCP devaient être dépistées chez les animaux et dans des produits d'origine animale.

## Summary

### Prevalence and control of carbapenem resistance in animals

#### Background & Terms of reference

Carbapenems are a group of antibiotics which are of great importance for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria in human medicine, in particular for Enterobacteriaceae producing broad spectrum  $\beta$ -lactamases. Carbapenem resistant (CPR) bacteria are resistant to nearly all  $\beta$ -lactam antibiotics. Moreover, carbapenem resistance is frequently occurring in multi-resistant bacteria which are also resistant against other critically important antibiotics.

Despite the fact that carbapenem antibiotics are not registered for use in veterinary medicine, this (self-tasking) opinion wishes to draw attention to the fact that carbapenem resistance is already sporadically detected in animals (companion animals as well as livestock) without an obvious cause. In case CPR bacteria are part of the microbiota (microflora) of animals, such bacteria or their resistance genes might be transferred to humans through direct contact or through the food chain and might cause therapy failure in humans.

To reduce the risk for animals and humans, the Comity wishes to draw the attention to the importance of the surveillance of CPR bacteria in animals. It formulates also some propositions for control measures in the hope of putting, as fast as possible, a stop of the spread of CPR bacteria in case of their emergence in the food chain.

#### Methodology

This opinion is based on data available in scientific literature, on the results of current surveillance programs for CPR bacteria in Belgium and on expert opinion.

#### Prevalence of carbapenem resistant (CPR) bacteria in animals, animal products and in the environment

In non-European countries, there are growing indications that CPR bacteria are widely spread in animals. Moreover, it has recently been proven that in some countries they also occur in animals in intensive animal production systems.

In Europe, the situation is different until further notice and CPR bacteria are sporadically isolated in animals. In the opinion, a literature overview concerning the occurrence of CPR bacteria in animals, including companion animals, in the EU is given. In Belgium, only one case of CPR bacteria in live animals (horses) has been reported so far. In addition, one VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia (E.) coli* strain has been detected in pork at the end of 2015. The source of this particular strain could however not be identified.

Furthermore, there is growing evidence of environmental contamination with CPR bacteria. These bacteria are probably of human origin because they show a strong similarity with human clinical isolates and because they are frequently isolated near hospitals and nursing homes. The opinion gives a short literature review on some cases of detection of CPR bacteria in the environment in the EU.

#### Possible introduction routes and selection of carbapenem resistance in the animal population

Bacteria with acquired carbapenem resistance could end up in the animal population and further spread in three different ways:

- via the selection of resistant strains in animals as a consequence of the use of carbapenem antibiotics in these animals,
- via transfer of resistant strains from humans to animals through direct contact between animals and humans,
- via introduction of carbapenem resistance in the animal population through contamination of the environment (mainly of human origin).

After introduction of CPR bacteria from human origin or from the environment, these resistant strains could consequently be selected through co- and cross-resistance as a consequence of the use of other antibiotics which are frequently used in animals (e.g.  $\beta$ -lactam antibiotics).

If the animal population would become a reservoir for CPR bacteria, these bacteria could again be transferred to humans via direct or indirect contact (through the environment).

### **Recommendations for the prevention of introduction and spread of CPR bacteria**

Regarding the prevention of introduction it is strongly recommended to install a general prohibition for the use of carbapenem antibiotics in animals, not only in food producing animals (which is already the case) but also in companion animals. In addition, a policy of general restricted use of antibiotics is of great importance to prevent co- and cross-selection as much as possible. Furthermore, it is important to sensitize animal owners and caretakers which are carriers of CPR bacteria or which are in contact with human risk patients and/or travelers to endemic CPR areas about the possible risk they form to the introduction of CPR bacteria in the animal population.

Regarding the surveillance it is recommended to maintain the current screening for carbapenem resistance during the monitoring for antimicrobial resistance in indicator bacteria by the use of selective media in animals as well as animal products. In addition, it is recommended to stimulate the notification of possible CPR bacteria by the diagnostic laboratories or to perform a yearly survey.

### **Recommended measures in case CPR bacteria are found in animals or animal products**

Depending on the situation (CPR positive food producing animals, companion animals or animal products) a number of measures are proposed whose main objective is to prevent the further spreading and selection of the found CPR bacteria: enforced biosecurity, restrictive use of antibiotics, prohibition of animal movements, sampling and sensitization of owners and caretakers,...

In addition, it is of great importance to start an epidemiologic inquiry (tracing) to find the origin of the infection. If the risk of further spread is high according to a risk assessment, the slaughter of positive animals should be a possible mitigation strategy.

### **Conclusion**

In non-European countries, there are growing indications that CPR bacteria are generally occurring amongst animals. In Belgium, and by extension in Europe, the prevalence in animals is low until further notice. Nevertheless, CPR bacteria are sporadically isolated in animals and animal products across different EU member states.

In case CPR bacteria are part of the microbiota (microflora) of animals, such bacteria or their resistance genes might be transferred to humans through direct contact or through the food chain and might cause therapy failure in humans. Because carbapenem antibiotics are of great importance to treat infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria in human medicine, the Comity wishes to draw attention on the importance of the monitoring of CPR bacteria in animals. This monitoring exists already and it is recommended to continue it.

To prevent the introduction of CPR bacteria in animals, a number of recommendations are formulated. Finally, a number of measures are proposed in case CPR bacteria might be found in animals or animal products.

## 1. Termes de référence

### 1.1. Objectif

Les carbapénèmes constituent un groupe d'antibiotiques essentiels pour le traitement des infections causées par les bactéries Gram-négatif résistants en médecine humaine, en particulier les Entérobactéries productrices de beta-lactamines à spectre élargi (ESBL), vis-à-vis desquelles les carbapénèmes représentent le principal pilier thérapeutique. Les bactéries résistantes aux carbapénèmes (RCP) sont insensibles à la quasi-totalité des antibiotiques  $\beta$ -lactamines. De plus, la résistance aux carbapénèmes est souvent associée à la présence de résistances vis-à-vis d'autres antibiotiques critiques.

Bien que les carbapénèmes ne soient pas enregistrés pour une utilisation en médecine vétérinaire, le présent avis auto-saisine souhaite attirer l'attention sur le fait que la résistance aux carbapénèmes a déjà été sporadiquement rapportée chez les animaux (tant les animaux de compagnie que d'élevage), sans qu'une cause évidente puisse être établie. Si des bactéries résistantes aux carbapénèmes venaient à apparaître dans le microbiote (la microflore) des animaux, de telles bactéries ou leurs gènes de résistance pourraient être transmis à l'homme via un contact direct ou via la chaîne alimentaire et engendrer un risque d'échecs thérapeutiques.

Afin de limiter le risque pour l'animal et l'homme, le Comité souhaite attirer l'attention sur le monitoring des bactéries RCP chez les animaux. Il formule également plusieurs propositions de mesures de gestion dans l'espoir d'interrompre aussi rapidement que possible la propagation des bactéries RCP.

### 1.2. Méthodologie

Le présent avis se fonde sur les données disponibles dans la littérature scientifique, sur les résultats des programmes actuels de surveillance des bactéries RCP en Belgique et sur l'opinion des experts.

## 2. Définitions & Abréviations

CI	Confidence interval
CMI	Concentration minimale inhibitrice
ECP	<i>Enterobacteriaceae</i> résistantes aux carbapénèmes
ESBL	extended-spectrum $\beta$ -lactamase
LMR	Limite maximale de résidus
MDR	Multi-drug resistant
MRSA	Methicilline resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM	New-Delhi Metallo-enzyme
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds ratio
PDR	Pan-drug resistant
RCP	Résistant aux carbapénèmes
SI	Soins intensifs
XDR	Extensively-drug resistant

Sur base des discussions menées durant les réunions du groupe de travail des 24/08/2016 et 18/10/2016 et lors des séances plénières du Comité scientifique des 13/01/2017 et 16/06/2017,



## le Comité scientifique émet l'avis suivant :

### 3. Introduction/Contexte

#### 3.1. Définition de la résistance

Il n'est pas si évident de définir la sensibilité versus la résistance antimicrobienne. Étant donné qu'il n'existe aucune définition simple pouvant décrire la résistance antimicrobienne en toutes circonstances, il est nécessaire de recourir à plusieurs critères afin de définir une bactérie donnée comme étant résistante ou sensible. Les critères principaux et les plus utilisés sont le critère épidémiologique et le critère clinique. Ces deux critères sont brièvement expliqués ci-dessous.

Un concept de base pour ces définitions est la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : il s'agit de la valeur qui est utilisée pour décrire le niveau de sensibilité. La valeur CMI d'un certain antibiotique pour une certaine souche bactérienne est la concentration minimale de cet antibiotique qui peut empêcher la croissance de cette souche sous des conditions *in vitro* bien définies. L'acquisition de résistance est donc synonyme d'une augmentation de la valeur CMI (Boyen et al., 2012).

Dans le texte, la résistance antimicrobienne sera exprimée selon le critère épidémiologique, sauf si mentionné autrement.

#### Critère épidémiologique

Si un grand nombre de bactéries d'une même espèce sont analysées pour leur sensibilité individuelle vis-à-vis des différents antibiotiques (au moyen de leur valeur CMI individuelle) et ces résultats sont reportés dans un graphique, on constate une distribution normale : une grande partie des bactéries de cette espèce montre une sensibilité moyenne ou typique, une partie plus petite montre une sensibilité plus faible ou plus élevée, et une partie encore plus petite a une sensibilité encore plus faible ou encore plus élevée. La largeur de cette distribution dépend de la combinaison bactérie-antibiotique et peut diverger de manière substantiellement entre les différentes combinaisons. Cette répartition normale de la population est considérée comme étant la sensibilité normale du type de bactérie concerné. La population des bactéries affichant ce niveau normal de sensibilité est appelée la population « wild type ».

Les bactéries ou les germes présentant une résistance acquise affichent une valeur CMI augmentée par rapport à la population « wild-type », ce qui peut donner naissance à une deuxième population de germes résistants. Cette deuxième population peut être clairement distinguée de la population « wild-type », ce qui induit une répartition bimodale des valeurs de CMI ou un chevauchement (partiel) avec la population sensible engendrant un phénomène de « tailing » : c'est-à-dire la fusion (partielle) de la population « wild-type » avec la population résistante.

Selon le critère épidémiologique, une souche bactérienne est donc considérée comme résistante si elle est moins sensible à un agent antimicrobien déterminé que la population « wild-type » de l'espèce de bactéries à laquelle elle appartient. La valeur limite distinguant la population sensible (« wild-type ») de la population résistante est appelée « cut-off ». Cette valeur limite dépend de la méthode utilisée et peut fluctuer selon diverses méthodes. Ce « cut-off » ne fournit aucune information sur la sensibilité clinique de la souche étudiée. Le traitement d'une souche sensible, mais également d'une souche résistante (selon le critère épidémiologique), avec l'agent antimicrobien voulu peut donc déboucher sur la guérison ou non (Boyen et al., 2012).

#### Critère clinique

Dans le critère clinique, on met en corrélation la sensibilité *in-vitro* d'un germe à un agent antimicrobien (donc, la valeur de CMI) avec la probabilité d'une réaction clinique positive ou non si un animal est infecté par cette bactérie et traité avec la dose normale et recommandée de cet agent antibactérien. Dans la pratique, les résultats cliniques des traitements antimicrobiens dépendent de

nombreux facteurs qu'il est malaisé d'uniformiser. Outre la sensibilité réelle du germe en cause au produit de traitement, les facteurs suivants jouent souvent un rôle : la présence ou l'absence d'autres agents primaires, tels que des virus, ou de germes secondaires, l'état immunitaire des animaux et le moment auquel le traitement est débuté dans le développement de la maladie. Au début de la thérapie, l'infection a souvent causé des lésions qui subsistent même si l'agent antimicrobien parvient à supprimer ou éliminer le germe. Ces lésions qui ne guérissent pas ou qui guérissent lentement sont souvent plus importantes que la sensibilité du germe primaire pour le résultat clinique. Il convient encore d'ajouter que ces facteurs sont, dans la pratique, souvent méconnus, qu'il n'existe aucune garantie relative à l'état immunitaire, par exemple et que le germe à l'origine de l'infection est souvent inconnu. Dès lors, les impressions cliniques et les tests pratiques doivent faire l'objet d'une lecture prudente s'il s'agit d'une résistance au germe primaire.

Le point de rupture clinique est une valeur CMI pour une combinaison bactérie-antibiotique particulière pour laquelle on attend une réussite thérapeutique. Ces points de rupture clinique sont déterminés empiriquement à l'aide d'essais de traitement. Dans ce cadre, les animaux infectés expérimentalement sont traités avec la dose recommandée de l'agent antimicrobien. Si la valeur CMI *in vitro* d'une souche bactérienne est inférieure au point de rupture clinique, un succès thérapeutique peut être espéré avec l'administration de la dose recommandée et le germe est (cliniquement) sensible. Si la valeur CMI *in-vitro* d'une souche bactérienne est supérieure au point de rupture clinique, un échec thérapeutique peut être envisagé avec l'administration de la dose recommandée et le germe est (cliniquement) résistant.

Les points de rupture cliniques dépendent non seulement du type de germe et de l'agent antimicrobien, mais peuvent également différer selon les espèces animales et même entre les différents organes des animaux d'une même espèce animale. Ils dépendent en outre du protocole de traitement privilégié. Les points de rupture cliniques peuvent donc évoluer dans le temps (au contraire du « wild-type cut-off ») ; par exemple, si de nouvelles découvertes scientifiques engendrent une adaptation d'un protocole de traitement (Boyen et al., 2012).

Enfin, il convient encore d'ajouter que les bactéries peuvent présenter une résistance intrinsèque et une résistance acquise à un antibiotique déterminé, comme expliqué ci-dessous :

La résistance intrinsèque désigne une propriété génétique stable qui est codée par l'ADN chromosomique de la bactérie. Les gènes de résistance intrinsèque aux antibiotiques peuvent être actifs en permanence ou être induits par l'exposition à un antibiotique spécifique. Une bactérie peut également être résistante via une propriété intrinsèque, telle que l'absence d'un site de fixation pour un antibiotique spécifique.

La résistance acquise implique qu'une souche bactérienne donnée présente une résistance que la souche originale « wild type » ne possède pas. Cette résistance est généralement acquise via une mutation dans l'ADN chromosomique de la bactérie ou par l'acquisition d'ADN par transfert horizontal. Ce nouvel ADN qui renferme les informations relatives à la résistance peut présenter une origine chromosomique ou extra-chromosomique (éléments génétiques mobiles) (Muylaert & Mainil, 2012).

### 3.2. Antibiotiques carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des agents antibiotiques beta( $\beta$ )-lactamines à large spectre qui sont utilisés pour le traitement d'infections humaines graves, essentiellement chez les patients hospitalisés. Ils sont considérés comme la thérapie de dernière ligne pour les infections causées par des bactéries Gram négatif et multirésistantes (MDR), telles que, par exemple, les *Enterobacteriaceae* productrices d'extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), les *Acinetobacter* (*A.*) spp. et les *Pseudomonas* (*P.*) spp. Les carbapénèmes utilisés actuellement en médecine humaine sont les suivants : imipénème, méropénème, biapénème, ertapénème et doripénème (Papp-Wallace et al., 2011). En Belgique, le méropénème et l'imipénème sont actuellement les deux seuls carbapénèmes enregistrés pour l'utilisation en médecine humaine (source : <http://www.bcfi.be>) .

Les carbapénèmes ne sont pas enregistrés aux fins d'une utilisation en médecine vétérinaire en Europe et il est interdit de les administrer aux animaux d'élevage (aucune LMR constatée). Toutefois, les animaux de compagnie peuvent être traités avec des antibiotiques carbapénèmes via le système de cascade (produits à usage humain ou produits provenant de l'étranger). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible en la matière, des indications laissent supposer des administrations sporadiques de ces antibiotiques aux animaux de compagnie (voir notamment Vandael et al., 2015 – ostéomyélite causée par une bactérie XDR MRSA).

### 3.3. Résistance aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes est un problème croissant en médecine humaine, et ce, essentiellement dans les pays du tiers monde, mais son incidence augmente également en Europe (Mugnier & Poirel, 2010; Woodford et al., 2014; Wang et al., 2017).

Les résistances acquises sont principalement induites par la production de carbapénémase et sont essentiellement constatées chez les *Enterobacteriaceae* (ECP : *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémase). Les carbapénémases sont des enzymes qui hydrolysent souvent la totalité des  $\beta$ -lactamines (y compris les carbapénèmes et, souvent, l'aztréonam) (pour un aperçu, cf. EFSA, 2013 et le Tableau 1). Une grande diversité de gènes est associée à cette résistance acquise aux carbapénèmes. Dans la majorité des cas, ces gènes sont associés à d'autres gènes codant la résistance à d'autres classes antibiotiques (non  $\beta$ -lactamines), en raison d'une co-localisation sur des éléments génétiques transférables. De tels éléments génétiques peuvent être très facilement transmis horizontalement entre bactéries d'une même espèce et d'espèces différentes. Compte tenu de ce phénomène, l'utilisation d'antibiotiques autres que les carbapénèmes peuvent, via le mécanisme de co-sélection, induire une sélection de résistance aux carbapénèmes (EFSA, 2013). Cela explique pourquoi de nombreuses souches productrices de carbapénémase présentent souvent une multirésistance (MDR) (Magiorakos et al., 2012). Elles restent généralement sensibles à quelques antibiotiques seulement ; par exemple, les polymyxines (colistine), la tigécycline, la témocilline, la fosfomycine et la nitrofurantoïne (EFSA, 2013).

Les carbapénémases peuvent être codées par des gènes qui codaient initialement les extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) après accumulation de certaines mutations, mais elles sont essentiellement codées par des gènes appartenant à des familles de gènes inconnues du monde médical par le passé. L'exemple le plus récent est la NDM (New-Delhi Metallo-protease) qui a été observée pour la première fois en 2008 (Nordmann et al., 2012). Il est donc à craindre que d'autres familles de gènes codant les carbapénémases existent dans la nature et puissent dès lors avoir un impact au plan médical à l'avenir.

Le Tableau 1 fournit un aperçu des carbapénémases les plus fréquemment rencontrées globalement dans l'ensemble des bactéries ainsi que leur répartition géographique et le Tableau 2 fournit un aperçu des carbapénémases les plus fréquentes chez les *Enterobacteriaceae* et de leur spectre d'hydrolyse.

**Tableau1. Les enzymes carbapénémases les plus fréquentes : caractéristiques et répartition géographique (selon Viau et al., 2016)**

Classe moléculaire	$\beta$ -lactamines représentatives	Plasmide/ chromosome	Enzyme la plus fréquente dans les zones endémiques	Zones endémiques
A	KPC, GES, SMC	Plasmide	KPC	Amérique du Nord, Grèce, Italie, Pologne, Colombie, Argentine, Israël, Chine
			GES-5	Brésil
B	NDM, VIM, IMP, GIM-1, SPM	Plasmide/Chromosome	NDM	Sous-continent indien, Kenya, Chine
			VIM	Sous-continent indien, Grèce, Italie, Sud de la France, Japon, Liban, Brésil, Portugal, Irlande, Royaume-Uni, Allemagne, Pologne
			IMP	Sous-continent indien, Grèce, Japon, Chine
C	CMY-10	Plasmide/Chromosome	AmpC	Monde entier
D	OXA-48, OXA-181, OXA-204, OXA-162, OXA-23, OXA-24	Plasmide	OXA-48	France, Belgique, Canada, Afrique du Sud, Moyen-Orient, Turquie, Afrique du Nord, Suisse, Allemagne, Liban, Israël, Maroc

**Tableau2. Carbapénémases les plus fréquentes chez les *Enterobacteriaceae* avec mention de leur localisation génétique et de leur spectre d'hydrolyse (selon Nordmann et al., 2012)**

Classe moléculaire	Carbapénémase	Plasmide/ chromosome	Spectre d'hydrolyse				Aztréonam	Carbapénèmes
			Pénicillines	Céphalosporines de 1re génération	Céphalosporines de 2e génération	Céphalosporines de 3e génération		
A	SME-1 à 3	Chromosome	++	++	-	+	+	+
	NMC-A	Chromosome	++	++	-	+	-	++
	IMI-2	Plasmide	++	++	-	+	-	++
	GES-4, -5, -6	Plasmide	++	++	+	+	-	+
	KPC-2 to -12	Plasmide	++	++	-	++	+	++
B	IMP-1 à 33	Plasmide	++	++	++	++	-	++
	VIM-1 à 33	Plasmide	++	++	++	++	-	++
	NDM-1 à 6	Plasmide	++	++	++	++	-	+
	KHM-1	Plasmide	++	++	++	++	-	++
D	OXA-48	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+
	OXA-181	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+

++ = hydrolyse forte ; + : hydrolyse; +/- : hydrolyse faible ; -= aucune hydrolyse

Outre la résistance acquise grâce à la production de carbapénémase, quelques autres mécanismes de résistance sont également constatés, mais revêtent toutefois une moindre importance (pour un aperçu, cf. EFSA, 2013).

#### 4. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux (y compris les animaux de compagnie) et dans les produits d'origine animale

D'une manière générale, les rapports attestant de la survenue de bactéries RCP chez les animaux sont toujours plus fréquents dans les pays non européens. De plus, il a été récemment montré que, dans certains pays (e.a. la Chine), elles sont généralement découvertes chez des animaux faisant l'objet d'un élevage intensif (Wang et al., 2017).

Tel n'est pas encore le cas en Europe. Toutefois, des bactéries RCP ont été sporadiquement isolées chez des animaux dans différents pays au sein de l'UE. Les chapitres suivants donnent un aperçu de la littérature relative à la découverte de bactéries résistantes aux carbapénèmes chez des animaux, y compris chez les animaux de compagnie, au sein de l'UE.

##### 4.1. Belgique

En Belgique, un seul rapport fait état à ce jour de la présence de de bactéries RCP chez des animaux vivants. Il s'agissait d'une souche d'*Acinetobacter* spp. produisant une carbapénémase de type OXA-23 chez des chevaux (Smet et al., 2012). Dans le cadre de cette étude menée en 2012, des échantillons d'excréments de 20 chevaux hospitalisés avaient fait l'objet d'analyses via un enrichissement sélectif avec de l'imipénème. Une même souche d'*Acinetobacter* spp. produisant la même OXA-23 a été découverte chez deux chevaux. Un de ces chevaux avait par ailleurs été traité par de la procaine pénicilline durant son hospitalisation. L'autre cheval n'a pas été traité avec des antibiotiques. La souche d'*Acinetobacter* spp. était résistante, outre à l'imipénème et au méropénème, à l'ampicilline, à l'amoxicilline/acide clavulanique, au ceftiofur, à la cefquinome, à la tétracycline, aux sulphonamides, au triméthoprime et à la gentamicine.

Depuis 2014, des produits d'origine animale ont également été contrôlés en Belgique afin de déceler des bactéries RCP. Une souche d'*Escherichia (E.) coli* productrice de carbapénémase VIM-1 a été découverte pour la première fois à la fin de l'année 2015 dans un échantillon de viande de porc. L'analyse moléculaire de cette souche a démontré qu'elle présentait peu de similitudes avec les isolats cliniques humains. L'origine de la souche concernée n'a pu être déterminée (EFSA, 2017).

Théoriquement, le germe découvert peut provenir des porcs, mais pourrait également résulter d'une contamination humaine durant le processus de production de la viande.

#### 4.2. Europe

Des bactéries RCP ont également été sporadiquement décelées dans des échantillons d'origine animale dans d'autres pays européens :

##### France :

En 2010, 50 bovins ont été échantillonnés dans une exploitation laitière via un prélèvement rectal. Au terme d'un isolement sélectif avec de l'imipénème, il est apparu que 9 bovins étaient porteurs de souches d'*Acinetobacter* spp. productrice de carbapénémase (OXA-23) (Poirel et al, 2012). Un isolat était résistant à toutes les aux  $\beta$ -lactamines, tandis que les autres souches étaient résistantes aux carbapénèmes, à la pénicilline, à l'amoxicilline/l'acide clavulanique, mais restaient encore sensibles à la céfotaxime et présentaient une sensibilité moindre à la ceftazidime. De plus, toutes les souches étaient résistantes à la tétracycline, à la kanamycine et à la fosfomycine, mais étaient sensibles aux fluoroquinolones, au chloramphénicol, à la gentamicine, l'amikacine, la tobramycine et aux sulfonamides. Tous les bovins positifs ont été traités avec des antibiotiques (amoxicilline/acide clavulanique, oxytétracycline ou néomycine) pour une mammite au cours de la semaine de l'échantillonnage.

##### Allemagne :

Des *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémase (VIM-1) ont déjà été plusieurs fois isolées dans des exploitations porcines et de volailles (Fisher et al, 2012 ; Fischer et al, 2013a ; Fisher et al, 2016 ; Roschanski et al, 2017).

Ainsi, une souche de *E. coli* a été détectée chez des porcs âgés de 5 mois et était résistante à l'imipénème, mais était sensible au méropénème et à l'ertapénème (Fisher et al, 2012). Subsequemment, une souche de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* RCP (*S. enterica*) a été découverte dans deux exploitations porcines et une exploitation de poulets de chair (Fischer et al, 2013a) sans qu'aucun lien ne puisse être établi entre les différentes exploitations. Après analyse complémentaire, il s'est avéré qu'il s'agissait de la bactérie *S. enterica* du sérotype Infantis, à savoir un sérotype souvent isolé dans la salmonellose humaine.

Lors d'une étude ultérieure menée dans 58 exploitations porcines entre 2011 et 2013, 8 souches *E. coli* RCP ont été isolées, ce qui a engendré une prévalence de 1,7% (95% CI : 0-10%) au niveau de l'exploitation (Roschanski et al, 2017).

Dans le cadre d'une étude rétrospective sur les exploitations porcines positives, il a été démontré que des lignées clonales de *S. enterica* et de *E. coli* productrices de VIM-1 pouvaient se transmettre et étaient persistantes dans une exploitation et subissaient des microévolutions (e.g. acquisition ou perte de résistance et/ou de plasmides, ...). De plus, ces isolats n'ont pas uniquement été découverts chez les porcs, mais également dans l'environnement, et plus spécifiquement dans le lisier et chez des mouches. Ces matrices pourraient jouer un rôle dans la dissémination de ces souches RCP (Fisher et al, 2016). Une exploitation positive pour des bactéries RCP a de nouveau été trouvée en Allemagne (Borowiak et al., 2017; Irrgang et al., 2017).

En 2000, une bactérie *A. baumannii* productrice de carbapénémase OXA-23 a été isolée sur un chat souffrant d'une infection des voies urinaires. L'analyse phylogénétique a démontré qu'il s'agissait d'une souche étroitement liée aux isolats cliniques humains (Ewers et al, 2016). Des bactéries *E. coli* et *Klebsiella (K.) pneumoniae* productrices de carbapénémase OXA-48 ont également été isolées en 2012 chez des chiens hospitalisés. Sur 1.175 isolats d'*E. coli* et 136 isolats de *K. pneumoniae*, trois et cinq

souches RCP ont été respectivement décelées. Toutes les souches RCP provenaient d'une clinique et ont été isolées chez six chiens différents (Stolle et al, 2013). Les cinq isolats de *K. pneumoniae* et deux des trois souches de *E. coli* appartenaient à une même lignée clonale, suggérant une dissémination nosocomiale dans la clinique plutôt qu'une introduction répétée dans la clinique par des animaux malades admis en hospitalisation.

Enfin, une bactérie *S. enterica* productrice de carbapénémase NDM-1 serovar Corvallis a été également isolée chez des oiseaux sauvages (Milan noir, *Milvus migrans*). La bactérie isolée était également résistante au chloramphénicol, à la kanamycine, à la tétracycline, au triméthoprim, à la streptomycine, aux sulphonamides et à la fosfomycine, mais était sensible à la tigécycline et à la nitrofurantoïne (Fischer et al, 2013b).

### **4.3. Monitoring de la résistance aux carbapénèmes chez les animaux et dans les produits d'origine animale en Belgique**

Animaux : Depuis 2011, l'AFSCA contrôle la résistance antimicrobienne des germes indicateurs (*E. coli*) chez les veaux (veaux d'élevage à l'abattoir et jeunes bovins dans des exploitations conventionnelles), les porcs et les volailles à l'abattoir. Le méropénème est enregistré dans le panel des antibiotiques utilisés pour ce monitoring sur les germes marqueurs depuis 2011. Depuis 2014, des milieux sélectifs sont également utilisés afin d'isoler les éventuelles bactéries RCP. À ce jour, aucune bactérie RCP n'a encore été isolée.

Aucun monitoring routinier de la résistance aux carbapénèmes n'est exécuté chez les animaux de compagnie. Étant donné que les antibiotiques carbapénèmes ne sont pas administrés en médecine vétérinaire, les bactéries résistantes aux carbapénèmes ne sont pas systématiquement recherchées dans la plupart de laboratoires cliniques. Certains laboratoires cliniques de médecine humaine ont toutefois intégré cet antibiotique dans le panel de routine des antibiotiques à tester, même lorsque l'échantillon est d'origine animale. Les résultats de ces laboratoires ne sont toutefois pas accessibles au grand public.

Produits d'origine animale : Depuis 2011, des échantillons sont prélevés dans les abattoirs sur des carcasses et de la viande de volaille fraîche, de la viande bovine fraîche et de la viande porcine fraîche, ainsi que dans les secteurs de la transformation et de la distribution afin de dénombrer les bactéries *E. coli* et font l'objet d'une analyse dans le cadre de la détection d'ESBL. En 2015, 591 échantillons de viande de volaille fraîche, 297 échantillons de viande porcine fraîche et 432 échantillons de viande bovine fraîche ont été analysés afin de déceler la présence d'ESBL. Un dépistage de la résistance aux carbapénèmes a également été réalisé sur toutes ces souches via un enrichissement sélectif. À la fin de l'année 2015, une *E. coli* productrice de carbapénémase VIM-1 a été pour la première fois décelée dans de la viande de porc (voir ci-dessus).

## **5. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes dans l'environnement**

Les preuves attestant d'une contamination de l'environnement par des bactéries RCP sont de plus en plus nombreuses. Ces bactéries sont probablement d'origine humaine étant donné qu'elles présentent de grandes similitudes avec les isolats cliniques humains et qu'elles sont fréquemment isolées à proximité d'hôpitaux et d'établissements de soins (Woodford et al., 2014). Un bref aperçu de la littérature relative à des cas de bactéries RCP décelées dans l'environnement au sein de l'UE, est donné ci-dessous. Pour la Belgique, aucune donnée n'a pu être trouvée à ce sujet.

Au Portugal, durant la période 2001-2005, différentes sources non associées à des hôpitaux (24 échantillons prélevés chez des volontaires sains, 83 échantillons prélevés chez des patients ambulants, 30 échantillons de peaux de poulet, 4 échantillons de fèces porcines, 13 échantillons prélevés dans des

rivières et 29 échantillons d'eaux usées d'hôpitaux) ont été examinées pour la présence de bactéries RCP. Deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* productrices de VIM-2 ont été isolées. L'une de ces souches provenait d'une eau de rivière, tandis que l'autre provenait des eaux usées d'un hôpital. Les deux souches ont été trouvées dans des lieux géographiquement différents et se sont révélées résistantes à l'imipénème et à la céfépime, moyennement sensibles à la ceftazidime et variablement sensibles au méropénème, mais étaient sensibles à la pipéracilline, la pipéracilline-tazobactame et l'aztréonam. Une des souches était également résistant à la ciprofloxacine, tandis que les deux étaient résistants à la tobramycine, la gentamicine, l'amikacine et la netilmicine (Quinteira et Peixe, 2006). De plus, en 2005, une souche *Pseudomonas pseudoalcaligenes* productrice de VIM-2 a été isolée dans les eaux usées d'un hôpital. Cette souche était résistante aux carbapénèmes mais était sensible à l'aztréonam, la ceftazidime, la céfépime, la piperacilline, la piperacilline + tazobactame, aux aminoglycosides et à la ciprofloxacine (Quinteira et al, 2005).

Szczepanowski et al. (2009) ont découvert en 2006 des preuves d'une résistance aux carbapénèmes chez des bactéries provenant d'eaux usées prélevées en Allemagne. Cette étude se limitait toutefois à la détection d'amplicons PCR et ne pouvait par conséquent pas démontrer la présence d'une résistance chez des bactéries vivantes.

En 2009, une souche de *Pseudomonas fluorescens* productrice de carbapénémase BIC-1 a été isolée dans un échantillon d'eau provenant de la Seine (France). Cette souche était résistante aux amino- et carboxypénicillines, aux céphalosporines à spectre étroit et à large spectre (excepté la ceftazidime), au moxalactame, à l'aztréonam et aux carbapénèmes (Girlich et al., 2010).

Zurfluh et al (2013) ont montré en 2012 la présence de *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* RCP (1 échantillon positif sur 58) dans de l'eau de rivière prélevée en Suisse. Les auteurs mentionnent cependant une prévalence possiblement plus élevée en raison du fait que les milieux de culture utilisés étaient considérés comme assez peu sensibles pour la détection de bactéries RCP.

## 6. Prévalence des bactéries RCP en médecine humaine

Le *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) est un réseau européen qui assure une surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez un certain nombre de germes pathogènes humains considérés comme importants. Un aperçu de la résistance antimicrobienne chez les bactéries invasives au niveau clinique (à l'origine de septicémies et de méningites) rencontrées dans les hôpitaux et établissements de soins, est ainsi dressé. Les données sont fournies par les laboratoires cliniques de 30 pays participants (tous les États membres actuels de l'UE + l'Islande et la Norvège).

Sur base du rapport le plus récent du réseau EARS-Net, datant de 2015, on peut déduire que les espèces bactériennes invasives les plus importantes, présentant un intérêt clinique en médecine humaine, sont les suivantes (par ordre décroissant du point de vue de la prévalence de la résistance aux carbapénèmes) : *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* et *E. coli*. Pour plus de détails, voir le Tableau 3 et le rapport EARS-Net.

À l'instar des années précédentes, la prévalence de la résistance aux carbapénèmes présente une très grande variation suivant l'espèce bactérienne et selon les zones géographiques. De manière générale, l'on peut dire qu'il existe un gradient Nord-Sud pour ce qui concerne la résistance aux carbapénèmes : les pays méridionaux et orientaux présentant des prévalences significativement plus élevées que les pays septentrionaux et occidentaux. Cette disparité est très probablement due à des différences au niveau de l'utilisation des antibiotiques, de la prévention et du contrôle de la transmission des infections et des procédures générales appliquées dans les hôpitaux et établissements de soins.

**Tableau3. Prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez les espèces bactériennes invasives jugées importantes au niveau clinique en médecine humaine en 2015 (d'après : EARS-Net, 2015)**

Espèces bactériennes	Résistance aux carbapénèmes	Moyenne UE pondérée	Répartition de la prévalence	Pourcentage de multi-résistance*
<i>Acinetobacter spp.</i>	élevée	/	0% - 93,5%	99,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	élevée	17,8%	0% - 66,3%	73,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	moyenne	8,1%	0% - 61,9%	99,6%
<i>Escherichia coli</i>	faible	0,1%	0% - 1,9%	97,6%

\* pourcentage des bactéries résistantes à l'égard des carbapénèmes et présentant également une résistance à l'égard d'au moins un autre antibiotique.

Différentes études ont déjà été réalisées chez l'homme, qui décrivent les facteurs de risque induisant une colonisation par des ECP. Ainsi, lors d'une épidémie aiguë survenue dans un hôpital universitaire au Royaume-Uni, il a été démontré que l'utilisation d'antibiotiques le jour même du prélèvement (OR 2,55, 95% CI 1,08-6,03), ainsi que l'âge (OR 1,03, 95% CI 1,01-1,07), constituaient des facteurs de risque importants du point de vue d'une colonisation par des ECP. (Poole et al., 2016). Dans une autre étude menée au Royaume-Uni et portant sur plus de 4500 patients, seule l'hospitalisation outre-mer ( $P < 0,001$ , OR 64,3, 95% CI 7,3-488,5) constituait un facteur de risque quant au fait d'être porteur d'ECP (Otter et al., 2016). Une étude menée en Belgique (2012-2013) a montré que seulement 12% des porteurs d'ECP ayant été rapportés ( $n=566$ ) avaient dans leurs antécédents récents un séjour à l'étranger, avec ou sans hospitalisation (Jans et al., 2015). Dans le cadre d'une étude multicentrique menée dans 11 hôpitaux d'Amérique latine (2013-2014), l'on a découvert chez les patients atteints de septicémie causée par *Enterobacteriaceae* ( $n = 255$ ) qu'une ECP pouvait être isolée dans 20,8% des cas. Cette étude a également mis en évidence qu'une majorité de patients porteurs d'ECP avaient préalablement reçus une thérapie combinée (carbapénèmes + polymyxines) (Villegas et al., 2016). À Hong Kong, plus de 31 000 patients ont été soumis à un dépistage prospectif du portage d'ECP à par écouvillonnage rectal (Cheng et al., 2016). Les facteurs de risque identifiés pour les 6 derniers mois étaient le sexe masculin (OR, 1,91 [95% BI, 1,15-3,18]), la présence d'une blessure ou d'un drain (3,12 [1,70-5,71],  $p < 0,001$ ), l'utilisation de céphalosporines (3,06 [1,42-6,59],  $p = 0,004$ ), de carbapénèmes (2,21 [1,10-4,48],  $p = 0,027$ ) et d'inhibiteurs de pompe à protons (PPI) (2,84 [1,72-4,71],  $p < 0,001$ ). En Inde, un panel aléatoire de 100 patients hospitalisés en soins intensifs (SI) a été testé pour le portage d'ECP ; les facteurs de risque identifiés étaient la durée de séjour au sein du service des soins intensifs, l'application d'une thérapie de ventilation et l'utilisation de traitements antimicrobiennes (aminoglycosides) (Mittal et al., 2016).

Il ressort donc de cette littérature que d'autres classes d'antibiotiques peuvent opérer une sélection du point de vue des ECP. Il ressort également des données du réseau EARS-net (Tableau 3) qu'une multirésistance (MDR) survient très fréquemment. De plus, la grande majorité de ces bactéries MDR sont résistantes à 4 ou 5 antibiotiques critiques.

En Belgique, en 2015, les résistances simultanées suivantes ont été observées chez les bactéries ECP *K. pneumoniae* (Tableau 4) et *E. coli*. (Tableau 5).

**Tableau4. Nombre total d'isolats invasifs de *Klebsiella pneumoniae* rapportés et combinaisons de résistances y associées, Belgique (surveillance sur base volontaire) – EARS-net (www.nsih.be, 2016).**

Patron de résistance	2012		2013		2014		2015	
	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total
Total	474		559		353		360	
Complètement sensible	341	72.0	388	69.5	248	70.2	255	70.7



Résistant à 1 des groupes d'antibiotiques testés								
<b>Sous-total</b>	<b>56</b>	<b>11.8</b>	<b>61</b>	<b>10.9</b>	<b>49</b>	<b>13.9</b>	<b>32</b>	<b>9.0</b>
Aminoglycosides	3	0.6	3	0.5	1	0.3		
Fluoroquinolones	27	5.7	44	7.9	30	8.5	19	5.3
Polymyxines			1	0.2	2	0.6	2	0.6
Céphalosporines de la troisième génération	26	5.5	13	2.3	16	4.5	11	3.1
Résistant à 2 des groupes d'antibiotiques testés								
<b>Sous-total</b>	<b>34</b>	<b>7.2</b>	<b>63</b>	<b>11.2</b>	<b>23</b>	<b>6.5</b>	<b>32</b>	<b>8.8</b>
Aminoglycosides+Fluoroquinolones	11	2.3	17	3.0	2	0.6	7	1.9
Aminoglycosides+ Céphalosporines de la troisième génération	7	1.5	4	0.7	5	1.4	3	0.8
Carbapénèmes + Céphalosporines de la troisième génération	1	0.2						
Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération	15	3.2	42	7.5	16	4.5	22	6.1
Résistant à 3 des groupes antimicrobiennes testées								
<b>Sous-total</b>	<b>39</b>	<b>8.2</b>	<b>43</b>	<b>7.7</b>	<b>32</b>	<b>9.1</b>	<b>38</b>	<b>10.6</b>
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxins							1	0.3
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération	39	8.2	41	7.3	31	8.8	34	9.4
Carbapénèmes +Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération			2	0.4	1	0.3	2	0.6
Fluoroquinolones+Polymyxins+ Céphalosporines de la troisième génération							1	0.3
Résistant à 4 des groupes antimicrobiennes testées								
<b>Sous-total</b>	<b>4</b>	<b>0.8</b>	<b>4</b>	<b>0.7</b>	<b>1</b>	<b>0.3</b>	<b>3</b>	<b>0.9</b>
Aminoglycosides+ Carbapénèmes +Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération	4	0.8	4	0.7	1	0.3	1	0.3
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxins+ Céphalosporines de la troisième génération							2	0.6

**Tableau5. Nombre total d'isolats invasifs d'*Escherichia coli* rapportés et combinaisons de résistances y associées, Belgique – EARS-net (www.nsih.be, 2016).**

Patron de résistance	2012		2013		2014		2015	
	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total	Nombre d'isolats premiers	% du total
<b>Total</b>	<b>3264</b>		<b>3792</b>		<b>2222</b>		<b>2365</b>	
Complètement sensible	1283	39.4	1449	38.3	817	37.0	869	36.7
Résistant à 1 des groupes antibiotiques testées								
<b>Sous-total</b>	<b>1197</b>	<b>36.6</b>	<b>1388</b>	<b>36.6</b>	<b>788</b>	<b>35.4</b>	<b>825</b>	<b>34.9</b>

Aminoglycosides	8	0.2	8	0.2	4	0.2	4	0.2
Aminopénicillines	1089	33.4	1270	33.5	707	31.8	726	30.7
Fluoroquinolones	99	3.0	105	2.8	76	3.4	90	3.8
Polymyxins			1	0.0	1	0.0	5	0.2
Céphalosporines de la troisième génération	1	0.0	4	0.1				
Résistant à 2 des groupes antibiotiques testées								
<b>Sous-total</b>	<b>489</b>	<b>15.0</b>	<b>568</b>	<b>14.9</b>	<b>337</b>	<b>15.1</b>	<b>393</b>	<b>16.7</b>
Aminoglycosides+Aminopénicillines	29	0.9	38	1.0	16	0.7	26	1.1
Aminoglycosides+Fluoroquinolones	4	0.1	7	0.2			6	0.3
Aminopénicillines+Fluoroquinolones	369	11.3	429	11.3	261	11.7	285	12.1
Aminopénicillines+Polymyxins			5	0.1	1	0.0	6	0.3
Aminopénicillines+ Céphalosporines de la troisième génération	87	2.7	88	2.3	59	2.7	69	2.9
Fluoroquinolones+Polymyxins							1	0.0
Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération			1	0.0				
Résistant à 3 des groupes antibiotiques testées								
<b>Sous-total</b>	<b>223</b>	<b>6.8</b>	<b>276</b>	<b>7.3</b>	<b>186</b>	<b>8.3</b>	<b>187</b>	<b>7.9</b>
Aminoglycosides+Aminopénicillines+Fluoroquinolones	116	3.6	121	3.2	82	3.7	82	3.5
Aminoglycosides+Aminopénicillines+ Céphalosporines de la troisième génération	11	0.3	12	0.3	7	0.3	5	0.2
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxins			1	0.0				
Aminopénicillines+ Carbapénèmes + Céphalosporines de la troisième génération			2	0.1				
Aminopénicillines+Fluoroquinolones+Polymyxins			1	0.0	2	0.1	1	0.0
Aminopénicillines+Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération	96	2.9	139	3.7	94	4.2	99	4.2
Aminopénicillines+Polymyxins+ Céphalosporines de la troisième génération					1	0.0		
Résistant à 4 des groupes antibiotiques testées								
<b>Sous-total</b>	<b>72</b>	<b>2.2</b>	<b>111</b>	<b>2.9</b>	<b>94</b>	<b>4.2</b>	<b>91</b>	<b>3.8</b>
Aminoglycosides+Aminopénicillines+ Carbapénèmes + Céphalosporines de la troisième génération	1	0.0						
Aminoglycosides+Aminopénicillines+Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération	71	2.2	111	2.9	93	4.2	91	3.8
Aminopénicillines+ Carbapénèmes +Fluoroquinolones+ Céphalosporines de la troisième génération					1	0.0		

## 7. Voies d'introduction potentielles et sélection de la résistance aux carbapénèmes dans la population animale

Les bactéries présentant une résistance acquise aux carbapénèmes pourraient s'introduire dans les populations animales et s'y propager de trois manières différentes :

- via la sélection de souches résistantes chez les animaux en conséquence de l'administration d'antibiotiques carbapénèmes à ces animaux. Comme expliqué plus haut, ce n'est en principe possible que chez les animaux de compagnie.
- via la transmission de souches résistantes par contact direct entre l'homme et l'animal.
- via une contamination environnementale d'origine humaine.

Après introduction dans une population animale, ces bactéries RCP peuvent subir une sélection (co-sélection et/ou sélection croisée) en conséquence de l'administration d'autres antibiotiques fréquemment utilisés chez les animaux (p.ex. antibiotiques de type  $\beta$ -lactamine) et auxquels elles sont déjà résistantes (Wellington et al, 2013).

Si la population animale venait à constituer un réservoir de bactéries RCP, ces bactéries pourraient ensuite être retransmises à l'homme par contact direct ou indirect (via l'environnement).

### 7.1. Animaux de compagnie

Étant donné que les animaux de compagnie vivent souvent en contact étroit avec l'homme, le risque de transmission de bactéries RCP de l'homme vers les animaux de compagnie est bien réel (voir également plus haut, au chapitre 4). En outre, les animaux de compagnie sont souvent admis dans les maisons de repos et de soins et, dans certains cas, y sont hébergés en permanence ou sont utilisés comme instrument pour diagnostiquer certaines affections chez l'homme (notamment *Clostridium difficile* et les mélanomes – Bomers et al. (2014) et Elliker & Williams (2016)). Dans ces cas spécifiques, les animaux de compagnie entrent en contact étroit avec des patients à risque et peuvent, par conséquent, jouer un rôle dans la propagation des bactéries RCP.

Comme indiqué plus haut (voir chapitre 4), l'hospitalisation d'animaux de compagnie dans les cliniques vétérinaires est également susceptible de représenter un risque en donnant lieu à des porteurs de bactéries RCP.

Comme décrit plus haut aussi, les animaux de compagnie peuvent, à titre exceptionnel, être traités à l'aide de carbapénèmes via le système de cascade (produits à usage humain ou produits issus de l'étranger). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible en la matière, des indications laissent supposer que de tels antibiotiques sont administrés sporadiquement aux animaux de compagnie (Vandael et al., 2015). Il est évident qu'un tel traitement induit un risque accru du point de vue de la sélection de bactéries RCP chez les animaux de compagnie.

### 7.2. Animaux d'élevage (producteurs de denrées alimentaires)

Étant donné que les antibiotiques carbapénèmes sont interdits d'utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (y compris via le système de cascade), ils peuvent devenir porteurs uniquement par contact direct ou indirect (via l'environnement) avec des êtres humains porteurs de bactéries RCP. Un traitement éventuel de ces animaux à l'aide d'antimicrobiens (même s'il s'agit de substances autres que des carbapénèmes) peut alors entraîner la sélection de bactéries RCP chez ces animaux via le mécanisme de co-résistance et de résistance croisée, comme expliqué plus haut.

Si les animaux producteurs de denrées alimentaires venaient à constituer un réservoir de bactéries RCP, il est évident qu'ils constitueraient alors un danger beaucoup plus grand que les animaux de compagnie du point de vue de la propagation à l'homme de ces bactéries, non seulement via la chaîne alimentaire, mais aussi par contamination de l'environnement.

### **7.3. Risque de transmission depuis la population humaine**

À ce jour, les bactéries RCP sont essentiellement présentes chez l'homme et, en particulier dans l'UE et aux USA, chez les patients séjournant dans des hôpitaux et des maisons de repos ou de soins (Nordmann et al., 2012, Thaden et al., 2014). Tant ces patients/pensionnaires que le personnel soignant sont susceptibles d'introduire ces bactéries RCP dans une population animale, s'ils entrent en contact direct avec des animaux.

## **8. Recommandations relatives à la prévention de l'introduction et de la transmission des bactéries RCP**

### **8.1. Monitoring et surveillance**

Les laboratoires de diagnostic vétérinaire ne sont actuellement pas obligés de notifier la détection de bactéries RCP aux autorités. Il serait néanmoins très intéressant d'avoir une indication de la prévalence de bactéries RCP chez les animaux afin de pouvoir en gérer la surveillance et maîtriser le risque pour l'homme. Pour ces raisons, le comité recommande :

- d'encourager la notification par les laboratoires et/ou de mener une enquête annuelle ;
- de maintenir le screening de la résistance aux carbapénèmes lors du monitoring de la résistance antimicrobienne des germes indicateurs à l'aide de milieux sélectifs, tant sur les animaux que sur les produits d'origine animale ;
- de suivre les (groupes d') animaux qui sont en contact avec des groupes humains à risque (prestataires de soins de santé/voyageurs/patients à risque) ;
- de sensibiliser les propriétaires d'animaux à cette problématique.

### **8.2. Mesures à recommander pour la prévention de la transmission de la résistance aux carbapénèmes vers les animaux**

Il est recommandé également :

- d'interdire totalement l'utilisation d'antibiotiques de type carbapénèmes chez les animaux, non seulement chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (comme c'est le cas actuellement), mais également chez les animaux de compagnie ;
- d'informer les patients humains porteurs de bactéries RCP quant au risque de transmission à leurs animaux. Il est évident que le médecin joue ici un rôle important ;
- de suivre scrupuleusement les règles générales de biosécurité en vigueur dans les exploitations d'élevage ;
- d'éviter toute utilisation d'antibiotiques susceptibles d'entraîner une co-sélection et/ou une sélection croisée de résistance. Pour établir la liste de ces antibiotiques, il est possible de se baser sur les profils de résistance des bactéries RCP en médecine humaine (voir e.a. [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)) ;
- de sensibiliser les personnes qui sont propriétaires d'animaux ou travaillent avec ceux-ci et qui voyagent à destination de régions où les bactéries RCP sont endémiques, à ne pas avoir de préférence de contacts avec les animaux ou d'adopter les mesures nécessaires de protection (port de vêtements, de gants, de masque, ...) ;
- d'imposer des contacts limités avec les animaux et des mesures de protection appropriées (port de vêtements, de gants, de masque, ...), si les propriétaires et soigneurs sont porteurs de bactéries RCP ;
- de suivre les porteurs de bactéries RCP. Il a, en effet, été établi que même des personnes saines restent porteuses de bactéries RCP pendant très longtemps (van Hattem et al., 2016). Il peut être recommandé de suivre ces porteurs via l'analyse d'un échantillon de selles prélevé par le médecin de famille.

## 9. Mesures à recommander si des bactéries RCP venaient à être découvertes chez des animaux ou dans des produits d'origine animale

### 9.1. Exploitation positive aux bactéries RCP (animaux producteurs de denrées alimentaires)

Dans le cas d'animaux/d'exploitations positifs aux bactéries RCP, les mesures suivantes sont recommandées :

- isolement de l'exploitation afin d'éviter la propagation de la bactérie résistante (et du gène de résistance), au moins jusqu'à ce que la situation épidémiologique soit claire. Les mesures de biosécurité doivent être renforcées pour éviter que la propagation ne se poursuive ;
- envisager l'élimination des animaux, si le risque de propagation est élevé selon l'évaluation. Quand il s'agit d'une exploitation source (exploitation dans laquelle des bactéries RCP sont apparues pour la première fois) et qu'une propagation vers d'autres fermes n'a pas encore eu lieu, cette mesure est même recommandée ;
- lancement du tracing-on et du tracing-back afin d'identifier la source d'infection (voir plus loin 'tracing'). Des échantillons d'eau potable et d'aliments pour animaux doivent également être prélevés ;
- échantillonnage auprès des propriétaires/soigneurs et sensibilisation quant aux risques existants ;
- après évaluation complète de la situation épidémiologique, il peut être décidé d'échantillonner les animaux à intervalles réguliers afin de vérifier l'élimination ou la persistance des bactéries RCP ;
- arrêt de tout traitement collectif avec des antibiotiques en faveur du traitement individuel des animaux malades (cf. avis 19-2013 du Comité scientifique). En outre, toute utilisation d'antibiotiques susceptibles d'entraîner une co-sélection et/ou une sélection croisée de résistance doit être évitée. La souche RCP isolée doit, donc, faire l'objet d'un typage complet (classification des gènes de résistance) en vue de l'établissement de la liste des antibiotiques à proscrire. Pour établir cette liste, il est possible de se baser sur les profils de résistance des bactéries RCP en médecine humaine (voir e.a. [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#)) ;
- en fonction du cas individuel/de la situation épidémiologique, il peut être envisagé d'interdire la vente et les déplacements d'animaux porteurs de bactéries RCP. En effet, les exploitations produisant des animaux d'élevage risquent, par exemple, de contaminer l'ensemble de la chaîne ;
- le risque de transmission via l'alimentation est, actuellement, difficile à évaluer. Il est possible qu'il faille interdire la consommation de produits d'origine animale issus d'animaux porteurs de bactéries RCP ou d'effectuer des contrôles de qualité supplémentaires ;
- le fumier peut également être une source de propagation. Son traitement adapté est nécessaire afin d'éliminer toutes les bactéries RCP (p.ex. conversion en compost chez des températures suffisamment hautes).

### 9.2. Produits d'origine animale positifs aux bactéries RCP

Dans le cas de produits d'origine animale positifs aux bactéries RCP, les mesures suivantes sont recommandées:

- lancement du tracing-on et du tracing-back afin d'identifier la source de l'infection (voir plus loin 'tracing').
- le risque de transmission via l'alimentation est, actuellement, difficile à évaluer. Le rappel du lot de production (pour autant que cela soit encore possible) peut être recommandé.
- institution de mesures au niveau de la source d'infection (voir plus haut).

### 9.3. Animaux de compagnie positifs aux bactéries RCP

Dans le cas d'animaux de compagnie positifs aux bactéries RCP (y compris les chevaux), les mesures suivantes sont recommandées:

- limiter au maximum les contacts entre l'animal concerné et les autres animaux, tant que la résistance est présente. Le contact avec les animaux producteurs de denrées alimentaires doit absolument être évité.
- lancement du tracing-on et du tracing-back afin d'identifier la source de l'infection (voir plus loin 'tracing').
- échantillonnage auprès du propriétaire/soigneur et sensibilisation quant aux risques existants.
- échantillonner les animaux à intervalles réguliers afin de vérifier l'élimination ou la persistance des bactéries RCP.
- éviter toute utilisation d'antibiotiques susceptibles d'entraîner une co-sélection et/ou une sélection croisée de résistance. La souche RCP isolée doit, donc, faire l'objet d'un typage complet (classification des gènes de résistance) en vue de l'établissement de la liste des antibiotiques à proscrire.

### 9.4. Tracing

**Tracing-back** : si l'on découvre une bactérie RCP chez des animaux, il est primordial d'identifier la source de la contamination dans les plus brefs délais. À cet effet, tant les autres animaux que les propriétaires/soigneurs d'animaux doivent être pris en considération : réalisation d'une enquête mettant l'accent sur l'introduction de la bactérie : voyages récents de membres de la famille et/ou de visiteurs (avec chien/chat) vers des régions où circulent des souches RCP, achat récent d'animaux d'élevage ou de compagnie et, éventuellement, d'aliments pour animaux et d'eau potable, hospitalisation des propriétaires et/ou soigneurs d'animaux, ...

**Tracing-forward** : il est également important de vérifier dans quelle mesure la résistance s'est déjà propagée aux animaux, exploitations et personnes de contact.

Pour ce traçage, on recourra, de préférence, à des techniques moléculaires (NGS) qui peuvent aider à établir un schéma sur l'évolution de la situation dans et hors de l'exploitation de source (exploitation dans laquelle des bactéries RCP sont apparues pour la première fois), en fonction des bases de données existantes, et jeter ainsi une lumière nouvelle sur les voies de transmission.

## 10. Incertitudes

Comme décrit ci-dessus, il y a encore beaucoup d'incertitudes concernant la prévalence réelle des infections à bactéries RCP chez les animaux dans l'UE.

Il est possible qu'il soit nécessaire de réexaminer ces recommandations, si des alternatives aux antibiotiques critiques pour la médecine humaine, tels que la colistine et les carbapénèmes, devaient à l'avenir être disponibles.

En cas de découverte de bactéries RCP chez des animaux producteurs de denrées alimentaires, il est difficile, actuellement, d'évaluer le risque de transmission à l'homme via l'alimentation.

## Conclusion

Dans les pays non européens, des indications toujours plus nombreuses montrent que les bactéries RCP sont présentes de manière générale, tant chez l'homme que chez les animaux. En Belgique, et par extension en Europe, la prévalence observée chez les animaux est, jusqu'à présent, très faible. Des bactéries RCP sont toutefois isolées de manière sporadique chez des animaux et dans des produits d'origine animale au sein de l'UE.

Si des bactéries RCP devaient atteindre le microbiote (la flore) des animaux, ces bactéries ou leurs gènes de résistance pourraient être transmis à l'homme, via un contact direct ou via la chaîne alimentaire, et engendrer des échecs thérapeutiques. Étant donné que les antibiotiques de type carbapénèmes sont essentiels pour traiter les infections causées par les bactéries Gram négatif en médecine humaine, le Comité souhaite attirer l'attention sur l'importance du monitoring des bactéries RCP chez les animaux. Ce monitoring existe déjà et doit, dès lors, être poursuivi.

Plusieurs recommandations sont formulées afin d'éviter l'introduction de bactéries RCP chez les animaux, comme l'interdiction d'utiliser des antibiotiques de type carbapénèmes chez les animaux et d'éviter d'utiliser des antibiotiques susceptibles d'entraîner une co-sélection et/ou une sélection croisée de résistance. Enfin, une série de mesures sont également proposées au cas où des bactéries RCP seraient décelées chez des animaux ou dans des produits d'origine animale.

Pour le Comité scientifique,  
Le Président,

Prof. Dr E. Thiry (Se)  
Bruxelles, le 29/06/2017

## Références

- Bomers MK, van Agtmael MA, Luik H, Vandenbroucke-Grauls CM, Smulders YM (2014). A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *J Infect.* 2014 Nov;69(5):456-61. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.017. Epub 2014 Jun 25.
- Borowiak M, Szabo I, Baumann B, Junker E, Hammerl JA, Kaesbohrer A, Malorny B, Fischer J (2017). VIM-1-producing *Salmonella* *Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 24. doi:10.1093/jac/dkx101. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28369508.
- Boyen F, Pasmans F, Butaye P, Haesebrouck F (2012). Antimicrobial resistance: a multifaceted phenomenon. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2012; 81, 266.
- Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, Chau PH, Wong LM, Ching RH, Ng MM, Lee WM, Hung IF, Ho PL, Yuen KY (2016). A Novel Risk Factor Associated With Colonization by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*: Use of Proton Pump Inhibitors in Addition to Antimicrobial Treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Sep 13:1-8.
- EFSA (2013). Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). *EFSA Journal* 2013;11(12):3501
- EFSA (2017). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* 2017;15(2):4694
- Elliker KR1, Williams HC2 (2016). Detection of skin cancer odours using dogs: a step forward in melanoma detection training and research methodologies. *Br J Dermatol.* 2016 Nov;175(5):851-852. doi: 10.1111/bjd.15030.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- Ewers C, Klotz P, Scheufen S, Leidner U, Göttig S, Semmler T (2016). Genome sequence of OXA-23 producing *Acinetobacter baumannii* IHIT7853, a carbapenem-resistant strain from a cat belonging to international clone IC1. *Gut Pathog.* 2016 Jul 28;8:37.
- Fischer, J., Rodriguez, I., Schmoger, S., Friese, A., Rösler, U., Helmuth, R., Guerra, B. (2012). *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (2012), 1793–1795.
- Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2013a). *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother* 2013. doi:10.1093/jac/dks393.
- Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B (2013b). NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2013. doi:10.1093/jac/dkt260
- Fischer J, San José M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2016). Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in



three German swine farms in 2011 and 2012. *Vet. Microbiol.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.026>

Girlich D, Poirel L, Nordmann P (2010). Novel Ambler Class A Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase from a *Pseudomonas fluorescens* Isolate from the Seine River, Paris, France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 2010, p. 328–332.

Irrgang A, Fischer J, Grobbel M, Schmogger S, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Hensel A, Tenhagen BA, Käsbohrer A (2017). Recurrent detection of VIM-1-producing *Escherichia coli* clone in German pig production. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar;72(3):944-946. doi: 10.1093/jac/dkw479. PubMed PMID: 28007897.

Jans B, D Huang TD, Bauraing C, Berhin C, Bogaerts P, Deplano A, Denis O, Catry B, Glupczynski Y (2015). Infection due to travel-related carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, a largely underestimated phenomenon in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2015 Jun;70(3):181-7.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81.

Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, Deb M (2016). Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol.* 2016 Jul 8;16(1):138.

Mugnier PD, Poirel L, Naas T (2010). Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 35–40.

Muylaert A, Mainil JG (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109- 123.

Nordmann P, Dortet L and Poirel L (2012). Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*, May 2012, Vol. 18, No. 5

Otter JA, Dyakova E, Bisnauthsing KN, Querol-Rubiera A, Patel A, Ahanonu C, Tosas Auguste O, Edgeworth JD, Goldenberg SD (2016). Universal hospital admission screening for carbapenemase-producing organisms in a low-prevalence setting. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug 11. pii: dkw309. [Epub ahead of print]

Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):4943-60.

Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage N, Welfare W, Dodgson A (2016). Active case finding for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect.* 2016 Oct;94(2):125-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.06.019. Epub 2016 Jun 29.

Poirel L, Berçot B, Millemann Y, Bonnin RA, Pannaux G, Nordmann P (2012). Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg Infect Dis.* 2012 Mar;18(3):523-5

Quinteira S, Ferreira H, Peixe L (2005). First isolation of blaVIM-2 in an environmental isolate of *Pseudomonas pseudoalcaligenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):2140-1.

Quinteira S, Peixe L (2006). Multiniche screening reveals the clinically relevant metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* far from the hospital setting: an ongoing dispersion process? *Appl Environ Microbiol*. 2006 May;72(5):3743-5.

Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U (2017). Prevalence of carbapenemase producing Enterobacteriaceae isolated from German pig-fattening farms during the years 2011–2013. *Vet Microbiol*. 2017 Feb;200:124-129.

Smet A, Boyen F, Pasmans F, Butaye P, Martens A, Nemec A, Deschaght P, Vaneechoutte M, Haesebrouck F (2012). OXA-23-producing *Acinetobacter* species from horses: a public health hazard? *J Antimicrob Chemother*. 2012 Dec;67(12):3009-10

Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, Bethe A, Pfeifer Y, Ewers C (2013). Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec;68(12):2802-8.

Szczepanowski R, Linke B, Krahn I, Gartemann KH, Gützkow T, Eichler W, Pühler A, Schlüter A (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*. 2009 Jul;155(Pt 7):2306-19.

Thaden JT, Lewis SS, Hazen KC, Huslage K, Fowler VG Jr, Moehring RW, Chen LF, Jones CD, Moore ZS, Sexton DJ, Anderson DJ (2014). Rising rates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Aug;35(8):978-83.

Vandael F, de Bakker E, Paepe D, Mosselmans L, Samoy Y, Verhoeven G, Van Ryssen B (2015). Postoperative infection with a multiresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Bernese mountain dog with a rupture of the cranial cruciate ligament. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2015, 84, 264-270.

van Hattem JM, Arcilla MS, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, Grobusch MP, Molhoek N, Oude Lashof AM, Schultsz C, Stobberingh EE, Verbrugh HA, de Jong MD, Melles DC, Penders J (2016). Prolonged carriage and potential onward transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Dutch travelers. *Future Microbiol*. 2016 Jul;11:857-64.

Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, Perez F, Endimiani A, Bonomo RA (2016). Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):1-27.

Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, Rosso F, Matta L, Luna C, Zurita J, Mejía-Villatoro C, Rodríguez-Noriega E, Seas C, Cortesía M, Guzmán-Suárez A, Guzmán-Blanco M (2016). Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Seven Latin American Countries. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0154092.

Wang Y, Zhang R, Li J, Wu Z, Yin W, Schwarz S, Tyrrell JM, Zheng Y, Wang S, Shen Z, Liu Z, Liu J, Lei L, Li M, Zhang Q, Wu C, Zhang Q, Wu Y, Walsh TR, Shen J (2017). Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol.* 2017 Feb 6;2:16260. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.260.

Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, Johnson-Rollings AS, Jones DL, Lee NM, Otten W, Thomas CM, Williams AP (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):155-65.

Wetenschappelijk Comité van het FAVV. Advies 19-2013: Verantwoord gebruik van antibacteriële middelen bij groepsbehandeling van nutsdieren en het effect op resistentieselectie. [http://www.favv-afsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2013/\\_documents/ADVIES19-2013\\_NL\\_DossierSciCom2012-10.pdf](http://www.favv-afsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2013/_documents/ADVIES19-2013_NL_DossierSciCom2012-10.pdf)

Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C (2014). Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae* from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 287–291

Zurfluh K, Hächler H, Nüesch-Inderbinnen M, Stephan R (2013). Characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* Isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Appl Environ Microbiol.* 2013 May;79(9):3021-6.

## Présentation du Comité scientifique de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire (AFSCA), qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre en charge de la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu par la Direction d'encadrement de l'Agence pour l'évaluation des risques d'un point de vue administratif et scientifique.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans des domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ces experts externes doivent être en mesure de travailler en toute indépendance et impartialité. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique, qui est adopté par consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes en la matière.

Les avis du Comité scientifique peuvent comprendre des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties intéressées. Le suivi des recommandations stratégiques relève de la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions portant sur un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique : [Secretariat.SciCom@afsca.be](mailto:Secretariat.SciCom@afsca.be).

## Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique se compose des membres suivants :

S. Bertrand, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau

## Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé.

## 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 Comité scientifique souhaite également remercier A. Geeraerd et J. Mahillon pour le 'peer review' de l'avis .

## Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé des membres suivants :

Membres du Comité scientifique :	J. Dewulf (rapporteur), L. Herman, H. Imberechts (jusqu'au 24/01/2017), P. Wattiau
Experts externes :	B. Catry (ISP), J. Mainil (ULg), K. Dierick (ISP), Y. Glupczynski (UCL), H. Imberechts (à partir du 25/01/2017)
Gestionnaire de dossier :	P. Depoorter (AFSCA)

Les activités du groupe de travail ont été suivies par le membre suivant de l'administration (à titre d'observateur) :

K. Vermeersch (AFSCA)

### Cadre légal

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, en particulier 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 9 juin 2011.

### Disclaimer

Le Comité scientifique se réserve le droit, à tout moment, de modifier le présent avis dans le cas où de nouvelles informations et données seraient mises à sa disposition après la publication de la présente version.