



Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA)

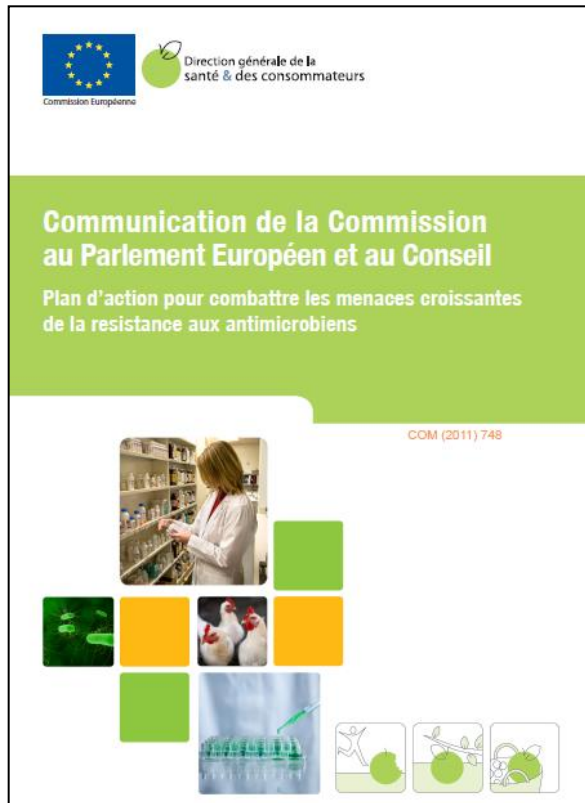
Présentation générale du rapport JIACRA, objectifs, méthodologie, limites

Gérard MOULIN

gerard.moulin@anses.fr

2^e session : L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES : LIEN AVEC L'ANTIBIORÉSISTANCE
CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL (RAPPORT JIACRA)

Plan d'action européen



Action N° 9. Renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la consommation d'antimicrobiens en médecine humaine

Action N° 10. Renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la consommation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire

- *Avec le soutien des agences de l'Union concernées, parvenir à une harmonisation de la surveillance en médecine humaine et vétérinaire afin de pouvoir comparer les données.*

Demande de la commission Européenne

- Demande de la commission européenne au trois agences ECDC, EFSA, EMA de produire un rapport conjoint sur la consommation d'antibiotiques et sur la résistance (Février 2012).
- Signature d'un accord entre les trois agences
- Mise en place d'un groupe de travail en janvier 2013
Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group (JIACRA)

JACRA

Mandat du groupe de travail :

- **Objectif: fournir une analyse commune des données de consommation des antibiotiques et de la résistance microbienne chez l'homme, l'animal et dans les aliments**
- **Production de rapports à intervalle réguliers.**
- **Rapport commun analysant l'impact de la consommation d'antibiotiques sur la résistance des bactéries humaines, animales et d'origine alimentaire**
- **Adoption du rapport par les trois agences**
- **Information officielle des Etats Membres via le Comité permanent**

Analyse des données de 5 réseaux de surveillance Européens



Consommation

- Homme : **ESAC-Net (ECDC)**
(European Surveillance of Antimicrobial consumption Network)
- Animal : **ESVAC (EMA)**
(European Surveillance of Veterinary Antimicrobial consumption)

Resistance

- Homme :
 - EARS-Net (ECDC)**
(European Antimicrobial Resistance Network)
 - FWD-Net (ECDC)**
(Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network)
- Animaux de rente et aliments
 - EFSA AMR monitoring programme (EFSA)**

EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

European Surveillance of
Veterinary Antimicrobial
Consumption
(ESVAC)

- Données sur les ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques
- Toutes espèces animales confondues (Absence de données par espèce)
- Données pondérées par la population animale pouvant recevoir les traitements (Biomasse animale)
- Collecte de données harmonisées

ECDC



European Antimicrobial
Resistance Surveillance
Network (EARS-Net)

European Surveillance of
Antimicrobial Consumption
Network (ESAC-Net)

Food- and Water-borne
Diseases Network (FWD-Net)

○ **Données de consommation
d'antibiotiques (communauté et hopitaux)**

■ ESAC-Net

○ **Souches invasives isolées d'hémoculture
ou de prélèvement de liquide céphalo-
rachidien chez l'homme**

■ EARS-Net

○ **Incluant *E. coli***

○ **Données de résistances pour *Salmonella*
and *Campylobacter* isolés chez l'homme**

■ FWD-Net

○ **Seuils cliniques pour la résistance**

EFSA



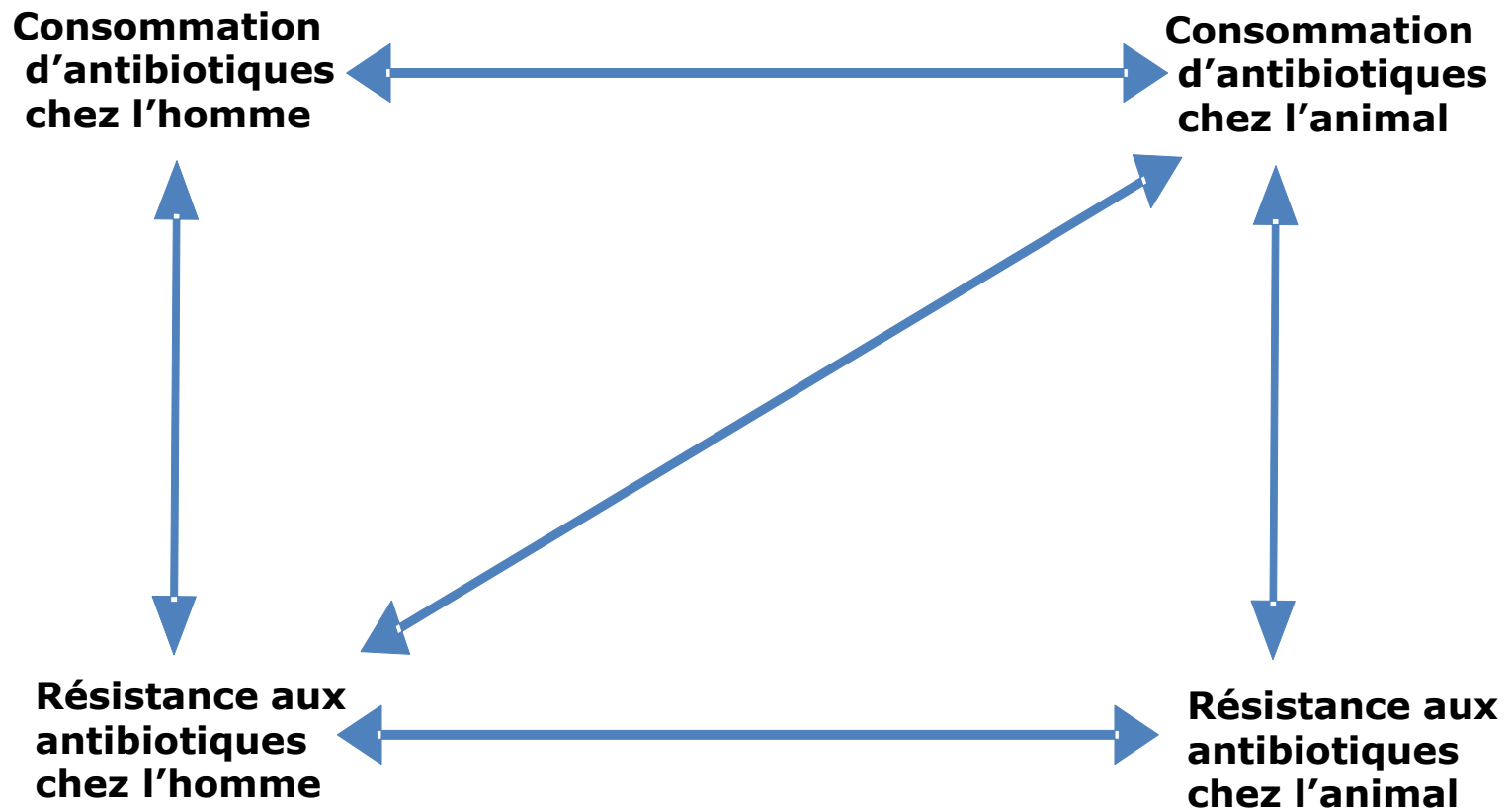
Scientific Network on Zoonoses Monitoring Data

EU Summary Report on AMR
in zoonotic and indicator bacteria
from humans, animals and food

- Resistance de *Salmonella*, *C. jejuni* and *C. coli*, et de bactéries commensales indicatrices: *E. coli* et enterocoques
- Protocoles et antibiotiques testés harmonisés
- Seuils de résistance épidémiologiques utilisés pour interpréter la résistance (ECOFFs)
- Surveillance des bactéries indicatrices sur une base volontaire

Methodologie

- Analyse des données des réseaux de surveillance pour les années 2011 et 2012
- Etude des relations potentielles :



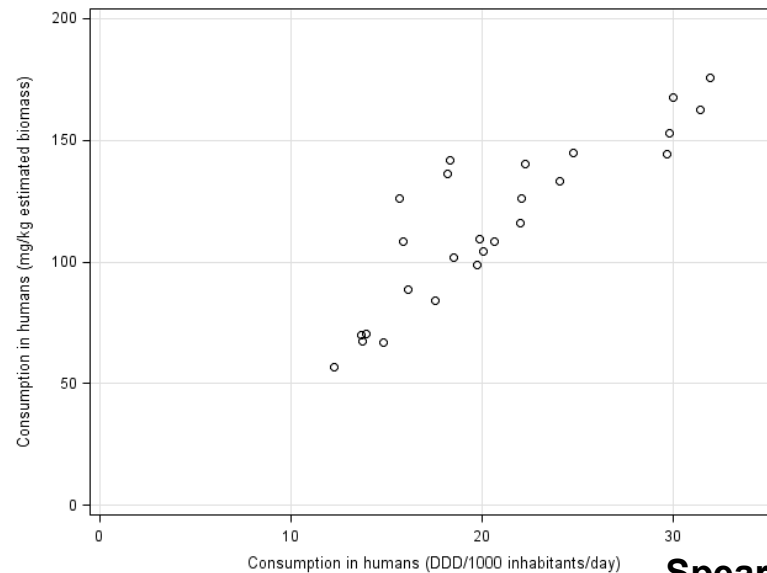
Methodologie

Comparaison de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire

- En médecine humaine, les résultats sont exprimés en nombre de DDD (Dose journalière définie/1000 individus/J)
- En médecine vétérinaire le réseau ESVAC fournit des résultats en mg/PCU (mg d'antibiotiques par Kg de poids vif).

DDD/1000 inhabitants/day vs. mg/kg estimated biomass

Pour comparer les données, les données humaines ont été recalculées et exprimées en mg/Kg de poids vif.



Spearman's rank correlation:
 $\rho = 0.87$; $p\text{-value} < 0.0001$

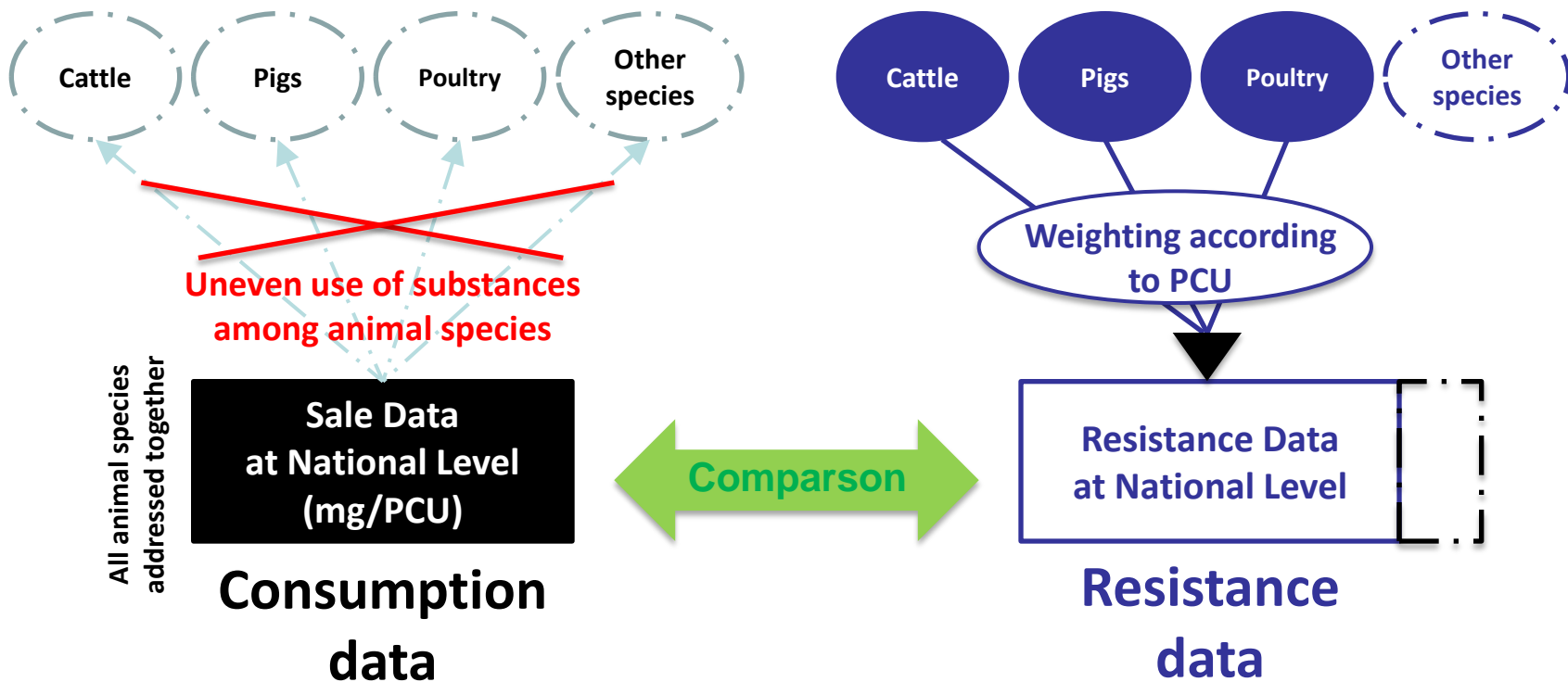
Methodologie

Comparaison de la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire et de la résistance aux antibiotiques chez l'animal.

- Les données de consommation d'antibiotiques ne sont pas disponibles pour chaque espèce animale , mais toutes espèces confondues
- Les données de résistance sont disponibles pour chaque couple bactérie antibiotique par espèce animale

Pour comparer les données, un indicateur « résumé » de la résistance des bactéries chez l'animal a été calculé.

'Summary indicator' of resistance in animals



$$Ind_{Res} = \frac{1}{PCU_{cattle} + PCU_{fowl} + PCU_{pigs}} \cdot (PCU_{cattle} \cdot Res_{cattle} + PCU_{fowl} \cdot Res_{fowl} + PCU_{pigs} \cdot Res_{pigs})$$

Methodologie

Comparaison de la consommation d'antibiotiques et de la résistance

- **Modélisation de la résistance et de la consommation**
- **Régression logistique prenant en compte la nature des données**
 - **Données groupées par pays**
 - **Grande variabilité**
 - **Petite taille d'échantillons : Intervalle de confiance calculé à partir du profil de vraisemblance**
- **Analyse de sensibilité des points influents**

Limitation de ces études

- **Compatibilité des systèmes de surveillance**
Exemples:
 - Unités de mesure
 - Seuil de résistance
 - données par espèce
 - ...
- **Disponibilité des données dans les Etats Membres**
- **Systèmes de surveillance n'ayant pas été conçus pour une analyse intégrée**
- **Etudes écologiques (génératrices d'idées devant être vérifiées par des études plus robustes)**

Nécessaire prudence dans l'interprétation de ces résultats

Recommandations

- **Consommation d'antibiotiques**
 - Chez l'homme:
 - » disposer de données par tranche d'âge.
 - » disposer de données à l'hôpital pour plus de pays
 - Chez l'animal :
 - » disposer de données par espèce, type de production
- **Résistance**
 - Disposer de données plus complètes sur la prévalence des bactéries résistantes
 - Disposer de données pour analyser les effets de la co-sélection

Recommandations

- Nécessité de coordonner les collections de données des différents réseaux
- En vue d'améliorer l'analyse intégrée de la résistance au niveau Européen, il est recommandé de compléter les systèmes de surveillance européens en incluant :
 - Les bactéries pathogènes vétérinaires
 - Les bactéries de la flore commensale des personnes saines et malades
- Il est de plus nécessaire de disposer d'informations sur l'origine des denrées alimentaires et/ou des animaux

30 January 2015
636088/2013

ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals¹

Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report

Abstract

The ECDC, the EFSA and the EMA have for the first time jointly explored associations between consumption of antimicrobials in humans and food-producing animals, and antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals, using 2011 and 2012 data currently available from their relevant five EU monitoring networks. Combined data on antimicrobial consumption and corresponding resistance in animals and humans for EU MSs and reporting countries were analysed using logistic regression models for selected combinations of bacteria and antimicrobials. A summary indicator of the proportion of resistant bacteria in the main food-producing animal species was calculated for the analysis, as consumption data in food-producing animals were not available at the species level. Comparison of antimicrobial consumption data in animals and humans in 2012, both expressed in milligrams per kilogram of estimated biomass, revealed that overall antimicrobial consumption was higher in animals than in humans, although contrasting situations were observed between countries. The consumption of several antimicrobials extensively used in animal husbandry was higher in animals than in humans, while consumption of antimicrobials critically important for human medicine (such as fluoroquinolones and 3rd- and 4th-generation cephalosporins) was higher in humans. In both humans and animals, positive associations between consumption of antimicrobials and the corresponding resistance in bacteria were observed for most of the combinations investigated. In some cases, a positive association was also found between antimicrobial consumption in animals and resistance in bacteria from humans. While highlighting findings of concern, these results should be interpreted with caution owing to current data limitations and the complexity of the AMR phenomenon, which is influenced by several factors besides antimicrobial consumption. Recommendations to address current data limitations for analyses of this type were identified. In any case, responsible use of antimicrobials in both humans and animals should be promoted.

¹ For citation purposes: ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal 2015;13(1):4006, 114 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4006

EMA:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/01/WC500181485.pdf

EFSA:

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4006.pdf>

ECDC:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-jiacra-report.pdf>



Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA)

Contenu du rapport, principaux résultats et problématique du calcul de l'exposition aux antibiotiques de l'Homme et l'animal, méthodes de comparaison

Gérard MOULIN

gerard.moulin@anses.fr

2^e session : L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES : LIEN AVEC L'ANTIBIORÉSISTANCE
CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL (RAPPORT JIACRA)

Combinaisons Bactérie-Antibiotique étudiées

Table 2. Combinations of bacteria and (sub)classes of antimicrobials assessed for the relationship between antimicrobial consumption and resistance in animals

Resistance data		Consumption data
Bacteria	Antimicrobials used for testing	Antimicrobial (sub-)classes
Indicator <i>E. coli</i>	Tetracyclines	Tetracyclines
	Cefotaxime	3 rd - and 4 th -generation cephalosporins
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones and other quinolones
<i>C. jejuni</i> and <i>C. coli</i>	Tetracyclines	Tetracyclines
	Erythromycin	Macrolides
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones and other quinolones
<i>Salmonella</i>	Tetracyclines	Tetracyclines
	Cefotaxime	3 rd -generation cephalosporins
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones
	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones and other quinolones

Table 3. Combinations of bacteria and (sub)classes of antimicrobials assessed for the relationship between antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans

Resistance data		Consumption data
Bacteria	Antimicrobials used for testing	Antimicrobial (sub-)classes
<i>E. coli</i>	Ceftriaxone	3 rd - and 4 th -generation cephalosporins
	Cefotaxime	
	Ceftazidime	Fluoroquinolones
	Ciprofloxacin	
	Ofloxacin	Carbapenems
	Levofloxacin	
Meropenem		
<i>C. jejuni</i> and <i>C. coli</i>	Imipenem	
	Tetracyclines	Tetracyclines
	Erythromycin	Macrolides
<i>Salmonella</i> spp.	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones
	Tetracyclines	Tetracyclines
	Cefotaxime	3 rd - and 4 th -generation cephalosporins
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacin	Fluoroquinolones
	Meropenem	Carbapenems
Imipenem		

Relations étudiées

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'homme**



**Résistance aux
antibiotiques
chez l'homme**

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'animal**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'animal**

Comparaison de la consommation d'antibiotique et de l'antibiorésistance chez l'homme

- Association positive entre la consommation totale de **Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations** et la résistance aux Céphalosporines de 3^{ème} génération chez *E. coli* (BSI)
- Association positive entre la consommation totale de **fluoroquinolones** et la résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* (BSI)
- Pas d'association entre la consommation de fluoroquinolones et la résistance aux fluoroquinolones chez *Salmonella* spp., *S. Enteritidis* and *S. Typhimurium* (isolées chez l'homme)

Relations étudiées

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'homme**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'homme**

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'animal**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'animal**

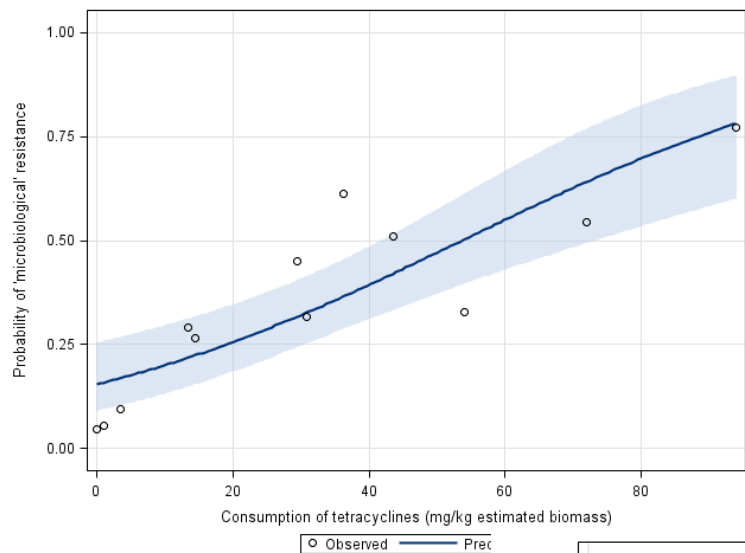


Comparaison de la consommation d'antibiotique et de l'antibiorésistance chez l'animal

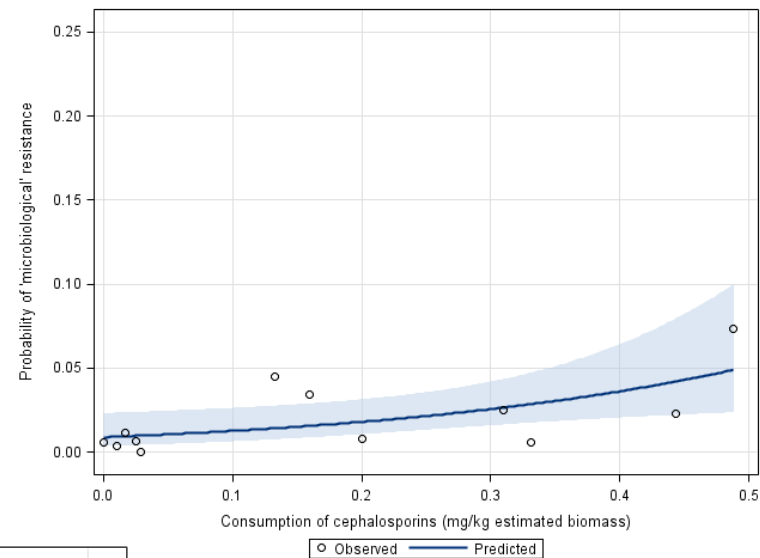
Bacteria	Antimicrobial class	P-value
Indicator <i>E. coli</i>	Tetracyclines	<0.05
	3 rd gen. cephalosporins	<0.05
	Fluoroquinolones	<0.05
	Fluoroquinolones & quinolones	<0.05
<i>C. jejuni</i> and <i>C. coli</i>	Tetracyclines <i>C. jejuni</i> :	<0.05
	Macrolides <i>C. jejuni</i> : <i>C. coli</i> :	<0.05 <0.05
	Fluoroquinolones <i>C. jejuni</i> :	<0.05
	Fluoroquinolones & quinolones <i>C. jejuni</i> :	<0.05
<i>Salmonella</i> spp.	Tetracyclines	<0.05
	3 rd gen. cephalosporins	<0.05
	Fluoroquinolones	NS
	Fluoroquinolones and other quinolones	<0.05

Comparaison de la consommation d'antibiotique et de l'antibiorésistance chez l'animal

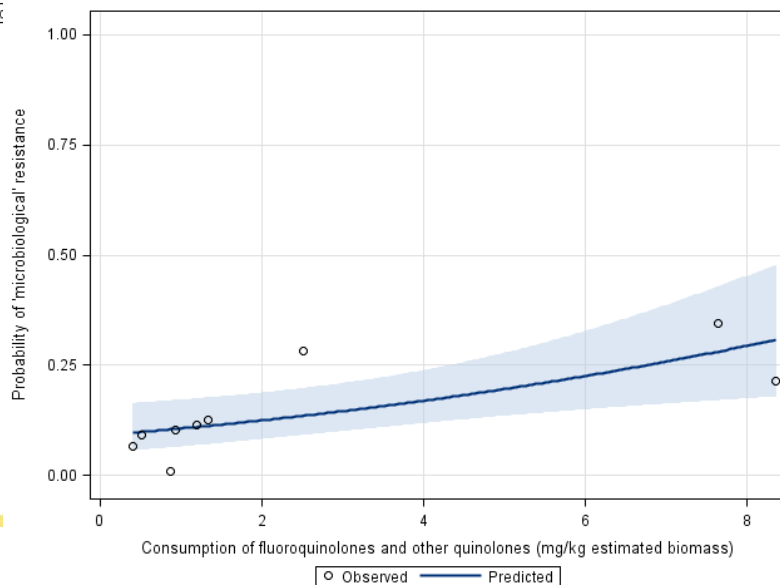
A.



B.

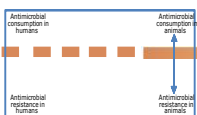


C.



Indicator *E. coli*

- A. Sales of TET – Resistance to TET
- B. Sales of CEPH – Resistance to CTX
- C. Sales of FQ and Q – Resistance to CIP



Relations étudiées

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'homme**

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'animal**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'homme**



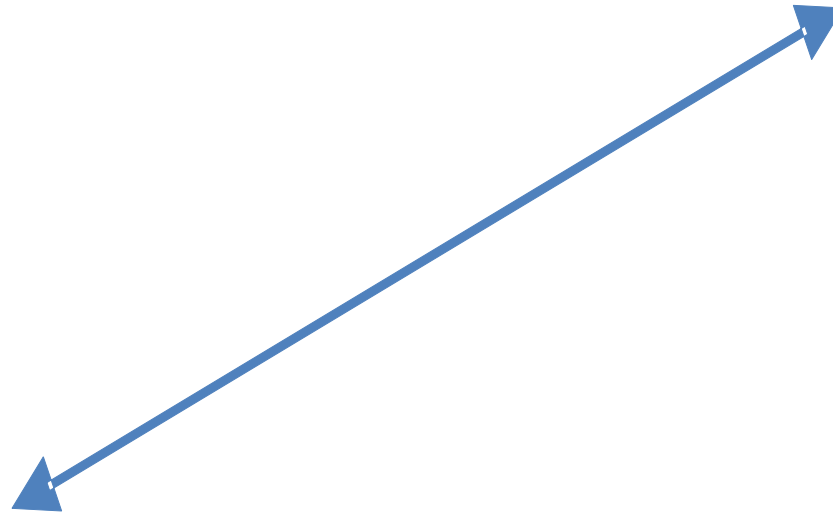
**Résistance aux
antibiotiques
chez l'animal**

Pour les céphalosporines et les fluoroquinolones, associations positive entre la résistance de *E. coli* (bactérie indicatrice) isolée chez l'animal et la résistance de *E. coli* chez l'homme.

Relations étudiées

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'homme**

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'animal**



**Résistance aux
antibiotiques
chez l'homme**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'animal**

Consommation d'antibiotique chez l'animal et l'antibiorésistance chez l'homme

- Pas d'association entre la consommation de **Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations** chez l'animal et l'antibiorésistance à cette famille chez l'homme
- Association positive entre la consommation de **fluoroquinolones** chez l'animal et l'antibiorésistance de *E. coli* isolés chez l'homme, mais pas pour *Salmonella* spp. et *Campylobacter* spp.
- Association positive entre la consommation de **macrolides** chez l'animal et l'antibiorésistance de *Campylobacter* spp. isolés d'infections humaines.
- Association positive entre la consommation de **tetracyclines** chez l'animal et l'antibiorésistance de *Salmonella* spp. et *Campylobacter* spp. isolés chez l'homme.

Relations étudiées

**Consommation
d'antibiotiques
chez l'homme**



**Consommation
d'antibiotiques
chez l'animal**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'homme**

**Résistance aux
antibiotiques
chez l'animal**

Consommation d'antibiotique chez l'homme et l'Animal

- Tonnage d'antibiotiques et Biomasse
 - Tonnage d'antibiotiques vendu en 2012 dans 26 pays (UE, EEE):
 - 3 400 tonnes chez l'homme
 - 7 982 tonnes chez les animaux
 - Biomasse estimée, exprimée en 1000 tonnes:
 - 28 884 pour l'homme
 - 55 421 pour l'animal

	Consommation d'antibiotiques en 2012 (mg/kg de biomasse estimée)
Chez l'homme	116,4 mg/kg (56,7 – 175,8 mg/kg)
Chez l'animal	144,0 mg/kg (3,8 – 396,5 mg/kg)

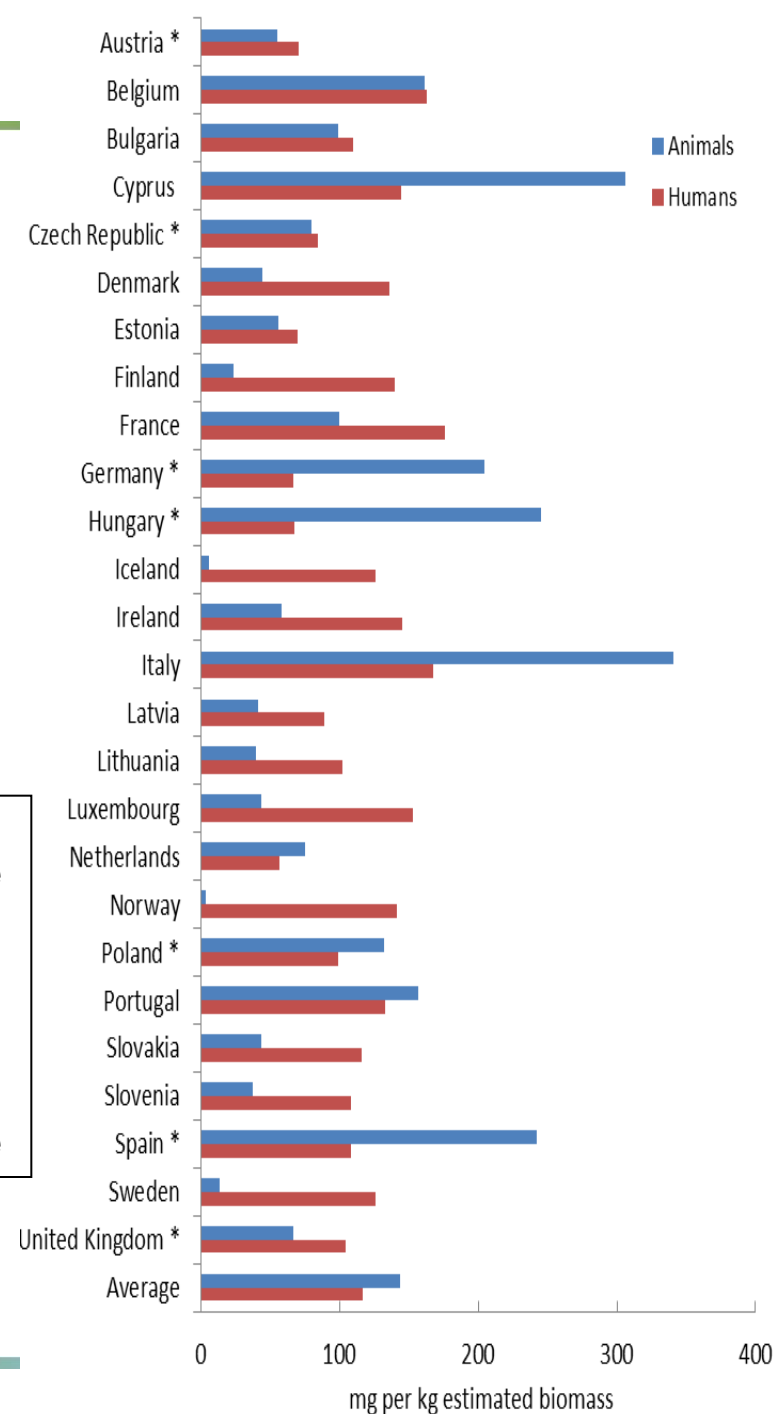
Consommation d'antibiotique chez l'homme et l'Animal

Comparaison de la consommation d'antibiotiques (mg/kg de biomasse estimé) par pays 2012 (26 pays)

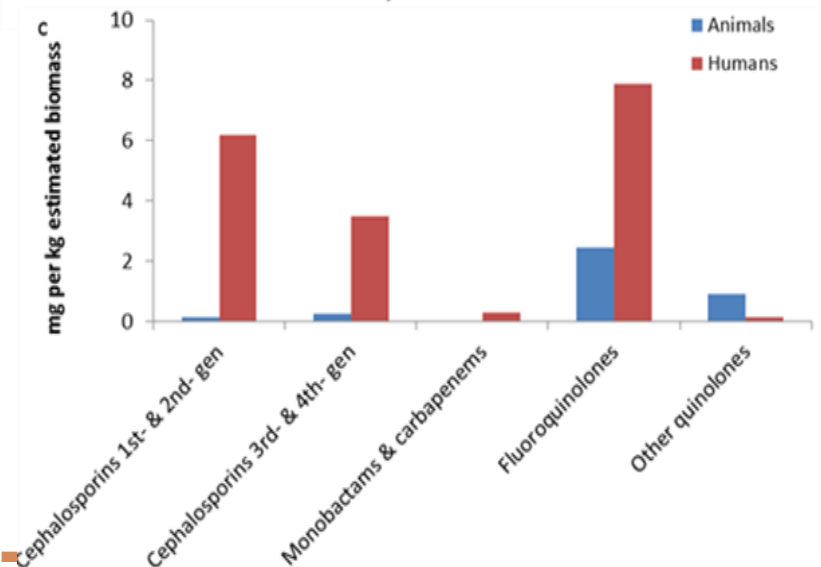
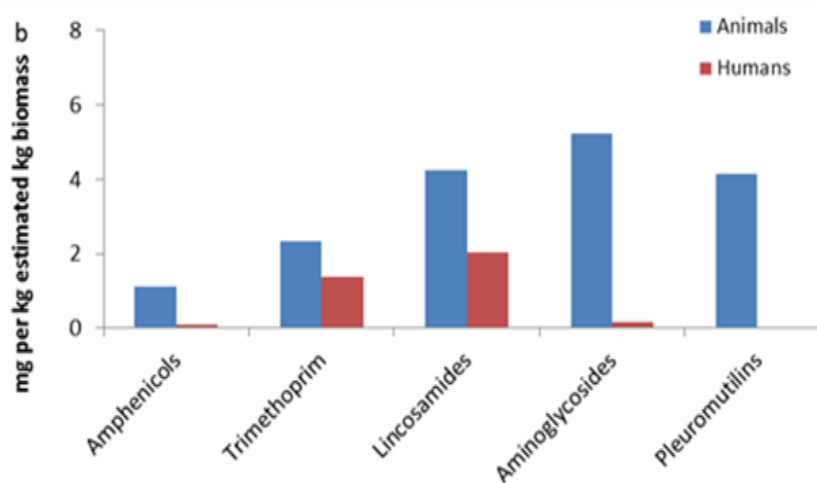
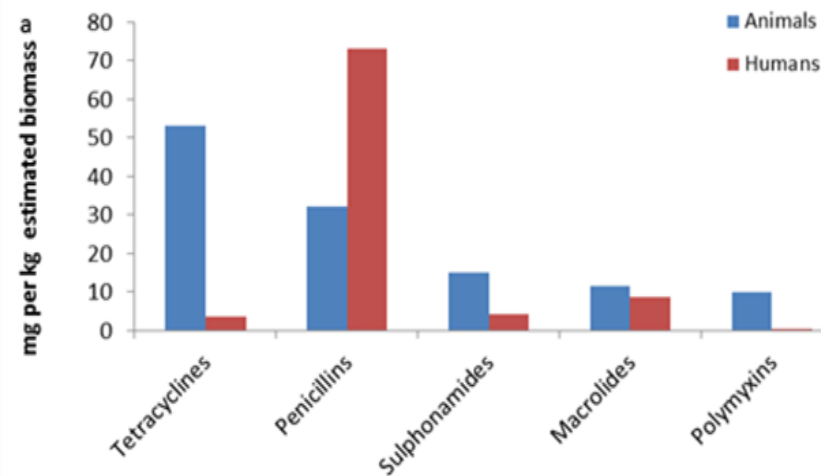
Dans 15 pays,
consommation animale < consommation humaine

Dans 3 pays,
consommation équivalente

Dans 8 pays,
consommation animale > consommation humaine



Comparaison Homme animal par famille d'antibiotique



Familles les plus utilisées

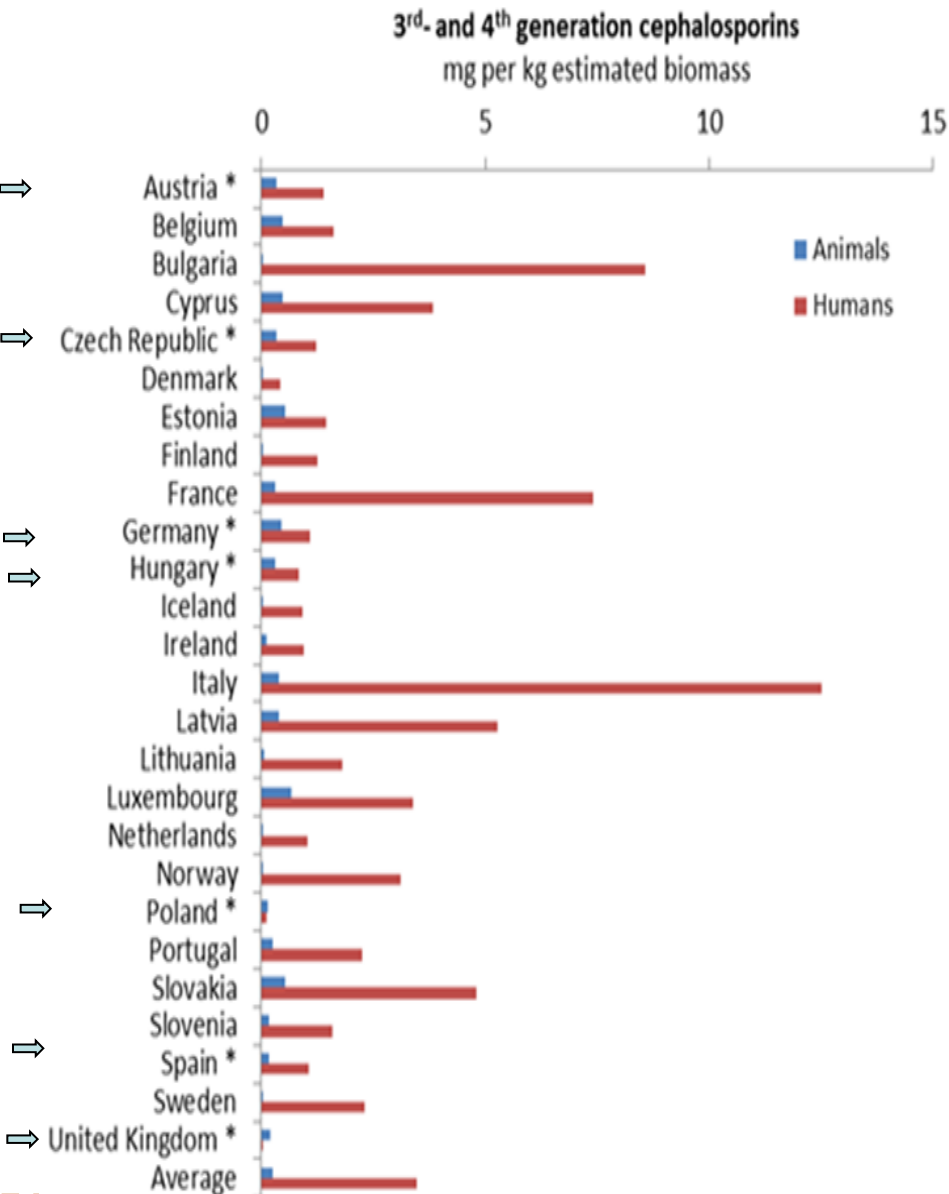
- en médecine humaine :

pénicillines, macrolides, fluoroquinolones

- en médecine vétérinaire

Tétracyclines, pénicillines, sulfamides

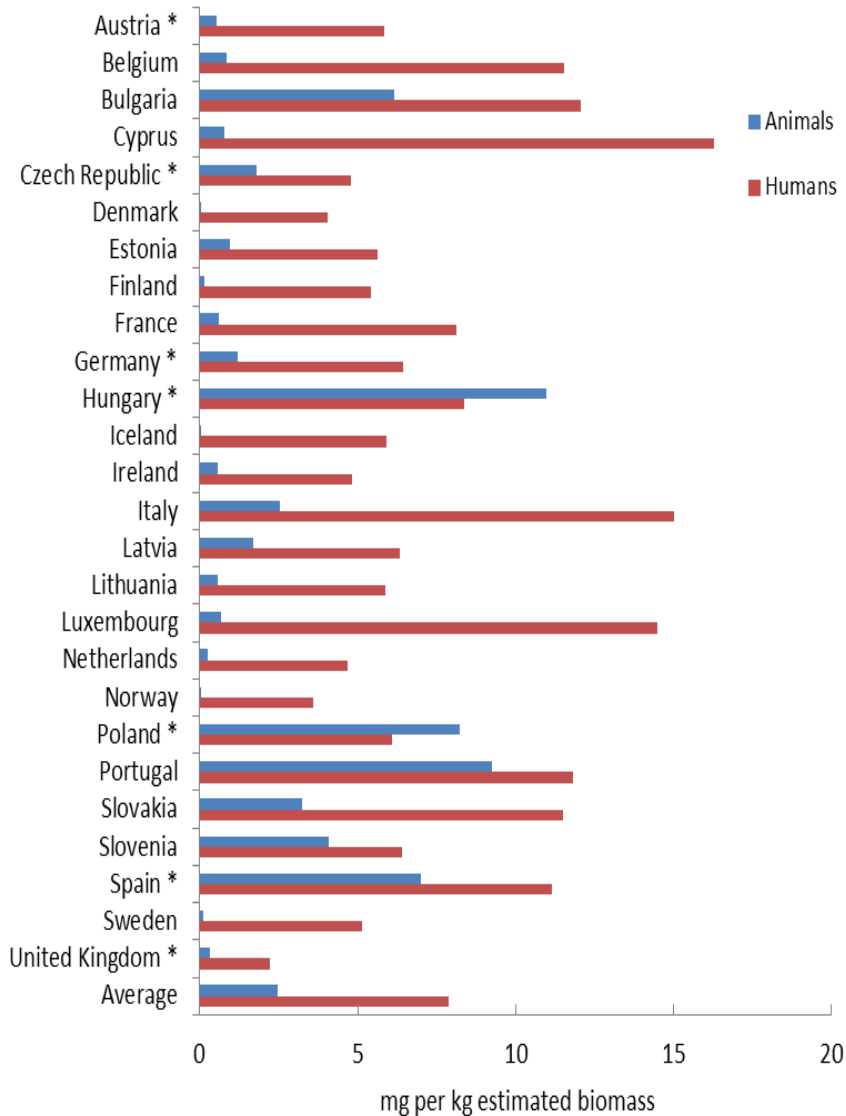
Céphalosporines 3^{ème} et 4^{ème} générations



- **Consommation plus faible des Céphalosporines 3^{ème} et 4^{ème} générations chez l'animal que chez l'homme**

- **Famille utilisée principalement à l'hôpital (pour plusieurs pays pas de données pour l'hôpital (*))**

Fluoroquinolones



■ **Consommation plus faible des Céphalosporines 3^{ème} et 4^{ème} générations chez l'animal que chez l'homme dans la plupart des pays mais avec des variations plus importantes que pour les céphalosporines**

Conclusion

- Lien fréquemment mis en évidence entre l'utilisation des Antibiotiques et la résistance à la fois chez l'homme et l'animal
- Complexité de la résistance et nécessité de prendre en compte d'autres facteurs que la pression de sélection directe
- Problématique de l'exposition aux antibiotiques

Conclusion

- Exposition des animaux aux antibiotiques :
- Document de réflexion publié en 2013 pour proposer un système de recueil de données par espèce et pour la mise en place d'indicateurs de « consommation ».
- Document publié en 2015 sur le développement des valeurs DDDA et DCDA (posologies et durées de traitement harmonisées au niveau européen).
- Ces valeurs de référence devraient être publiées fin 2015.



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136456.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Overview_of_comments/2015/06/WC500188889.pdf