

# Utilisation d'un modèle hiérarchique de mélange dans le cadre du suivi de l'antibiorésistance à partir de données de surveillance animale

Elsa Coz<sup>1</sup>, Eric Jouy<sup>2</sup>, Géraldine Cazeau<sup>3</sup>, Nathalie Jarrige<sup>3</sup>, Claire Chauvin<sup>4</sup>, Marie-Laure Delignette-Muller<sup>1</sup>

1. Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS VetAgro Sup, UMR 5558, Laboratoire De Biométrie et Biologie évolutive, France ,

2. Mycoplasma, bacteriology and antimicrobial resistance unit, Anses (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety), Ploufragan Laboratory, France

3. Epidemiology and surveillance support unit, Anses, Lyon Laboratory, France,

4. Epidemiology, Health and Welfare Unit, Anses, Ploufragan Laboratory, France.

# Contexte

- Colistine – Polymyxine E

- Option thérapeutique de dernier recours
- Pratique vétérinaire : principale indication pour le traitement et la prévention des infections à *Enterobacteriaceae*

- Evènements récents:

- 2015: mise en évidence d'un gène de résistance véhiculé par des plasmides (mcr-1) en Chine

*Liu et al. - Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study*

- Le gène a ensuite été détecté dans d'autres collections
- 2016: EMA a appelé à minimiser l'usage de la colistine dans la pratique vétérinaire

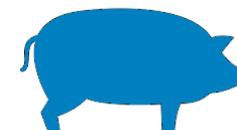
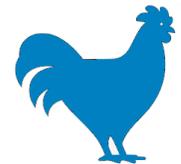
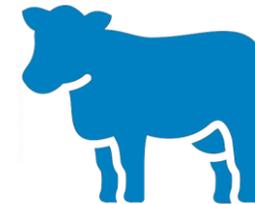
# Antibiorésistance en France

- RESAPATH

- Réseau de surveillance de l'antibiorésistance
- Bactéries pathogènes d'origine animale
- Mis en place en 2001
- <https://resapath.anses.fr/>

- Résistance à la colistine

- Animaux d'élevage: bétail, volaille et porc
- 168 000 antibiogrammes sur *Escherichia coli*
- Méthode du disque de diffusion
- Période 2003-2018



# Antibiogrammes

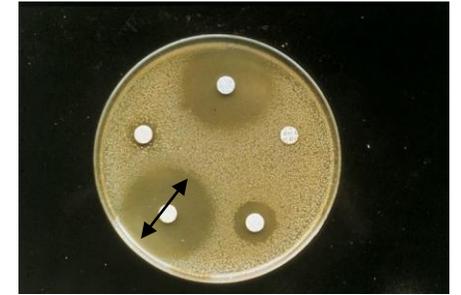
- Méthode du disque de diffusion
  - Plusieurs sources de variabilité
  - Les polymyxines ne se diffusent pas bien dans l'agar

Rend difficile de différencier les souches sensibles des souches résistantes

- Pas de seuil définis par le CLSI et l'EUCAST pour les séparer

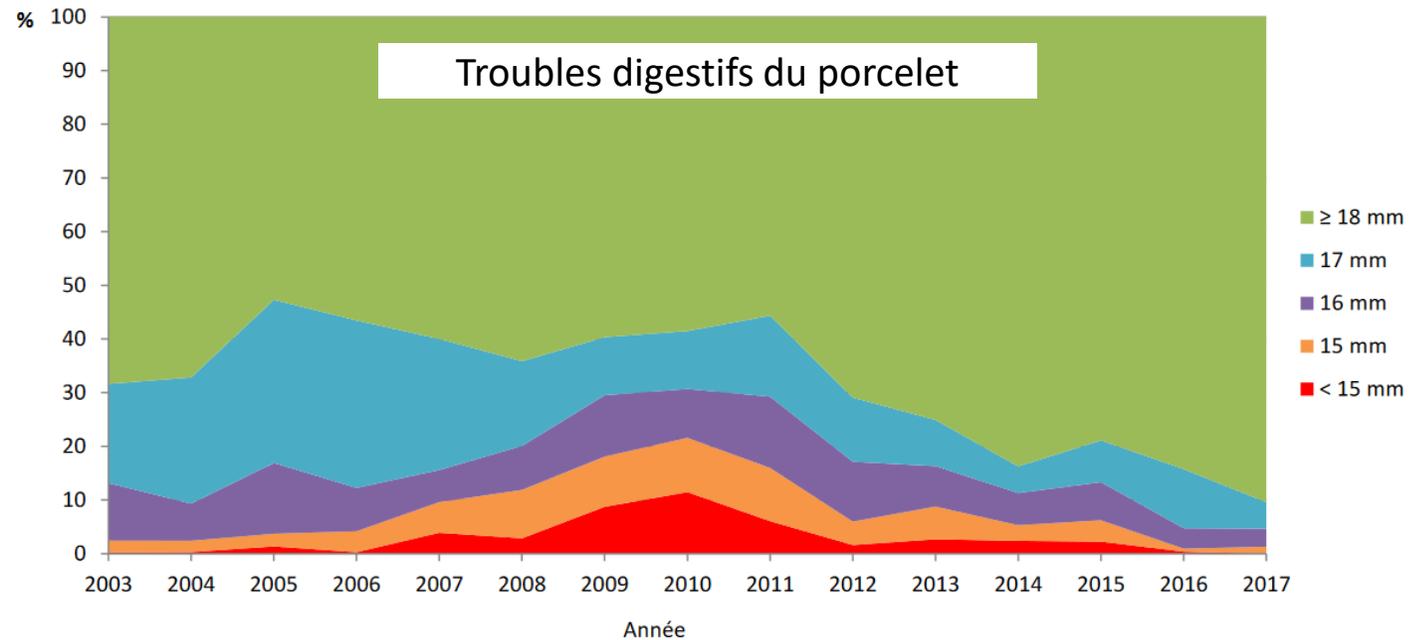
⇒ La méthode de référence pour la colistine est la **méthode de dilution en milieu liquide**

Impossible à mettre en place dans le cadre du Résapath



Diamètre d'inhibition

# Comment estimer les proportions de souches résistantes à partir de ces données ?

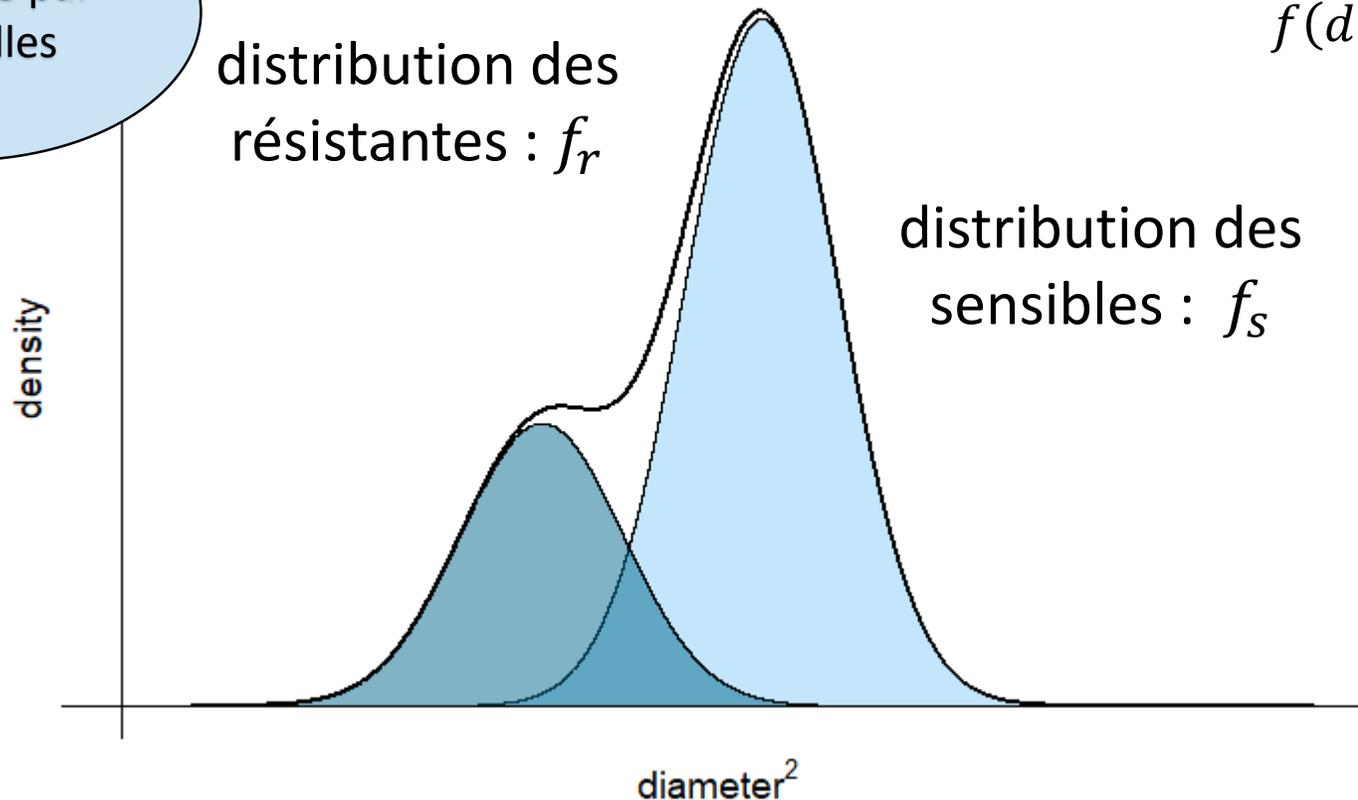


Modèle de mélange hiérarchique  
... dans un cadre Bayésien

# Modèle de mélange hiérarchique

## Mélange Gaussien

+ Censure par intervalles



$$f(d^2) = (1 - \pi) f_s(d^2) + \pi f_r(d^2)$$



**Proportion :  $\pi$**

→ Année

→ Pathologies & espèces

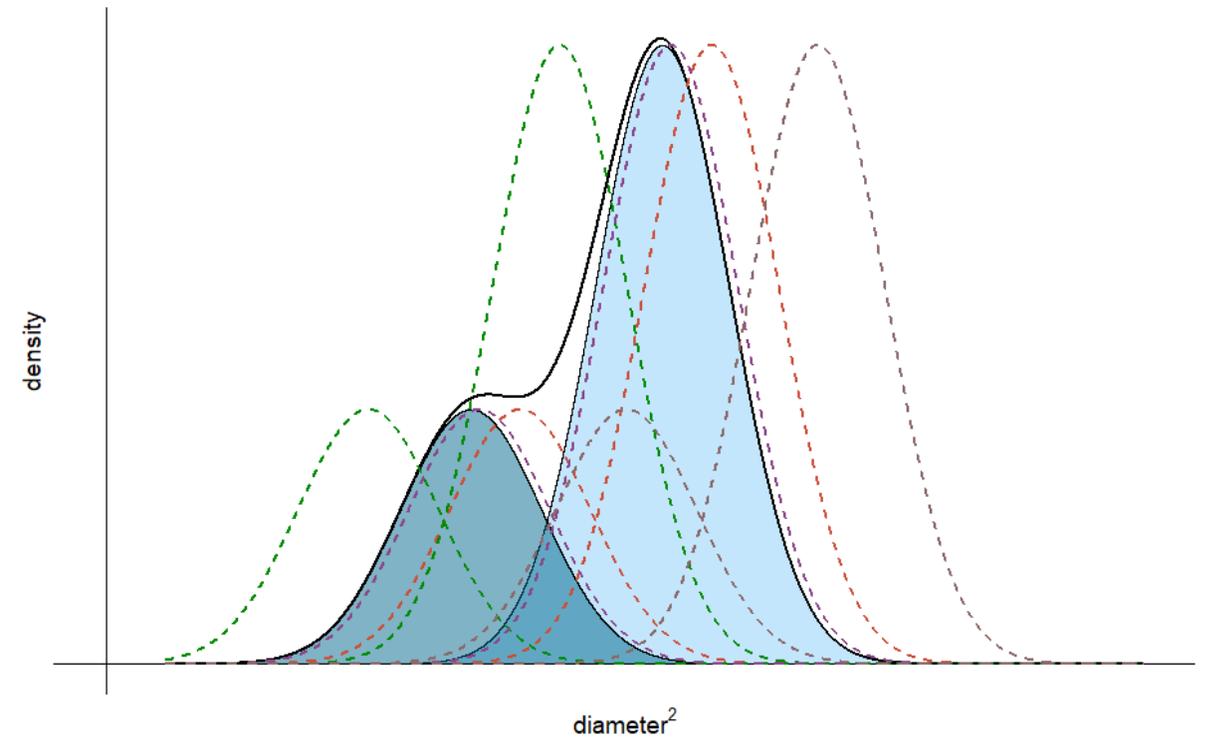
# Modèle de mélange hiérarchique

+ Effet inter-laboratoires et années

Données multicentriques

Effet aléatoire gaussien

Evolution du matériel, du personnel, des pratiques au cours du temps



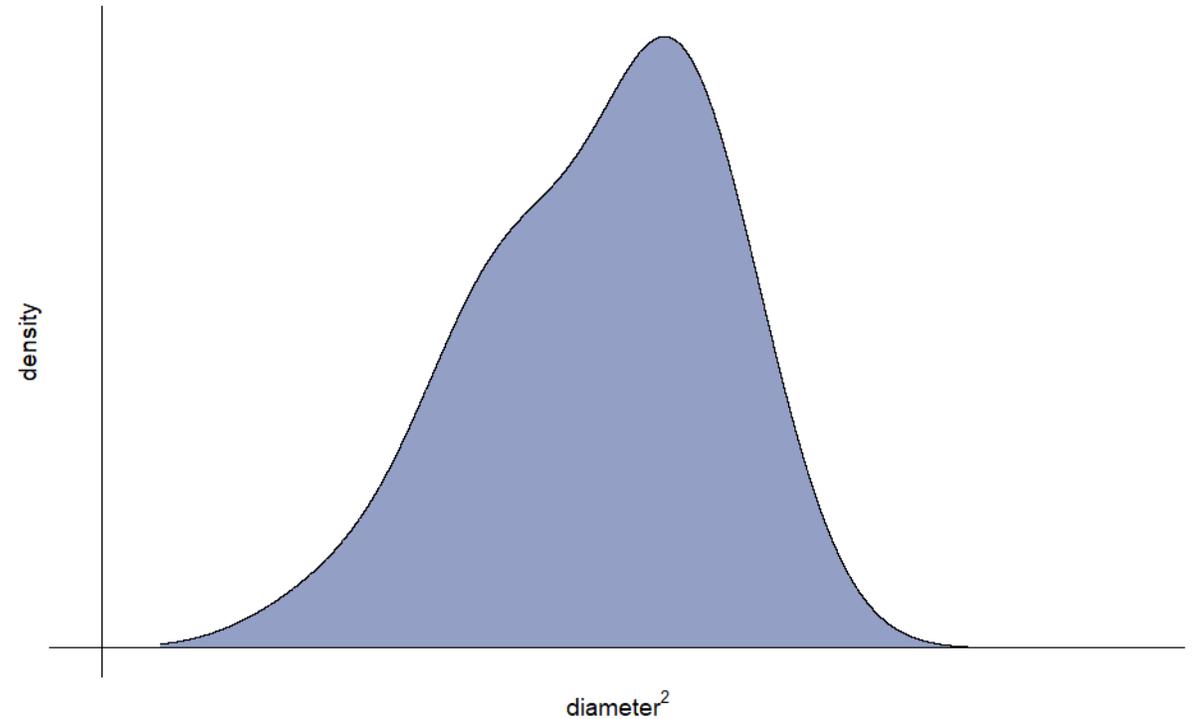
# Modèle de mélange hiérarchique

+ Effet inter-laboratoires et années

Données multicentriques

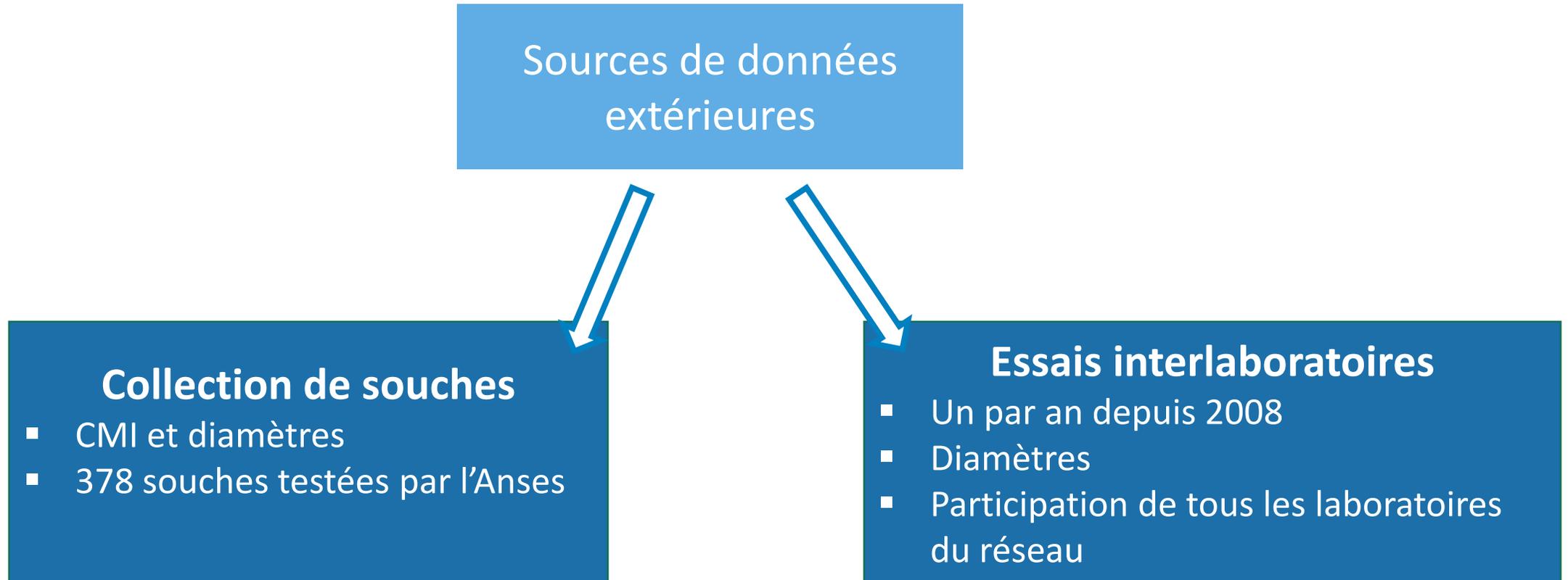
Effet aléatoire gaussien

Evolution du matériel, du personnel, des pratiques au cours du temps



# Mise en place de l'Inférence Bayésienne

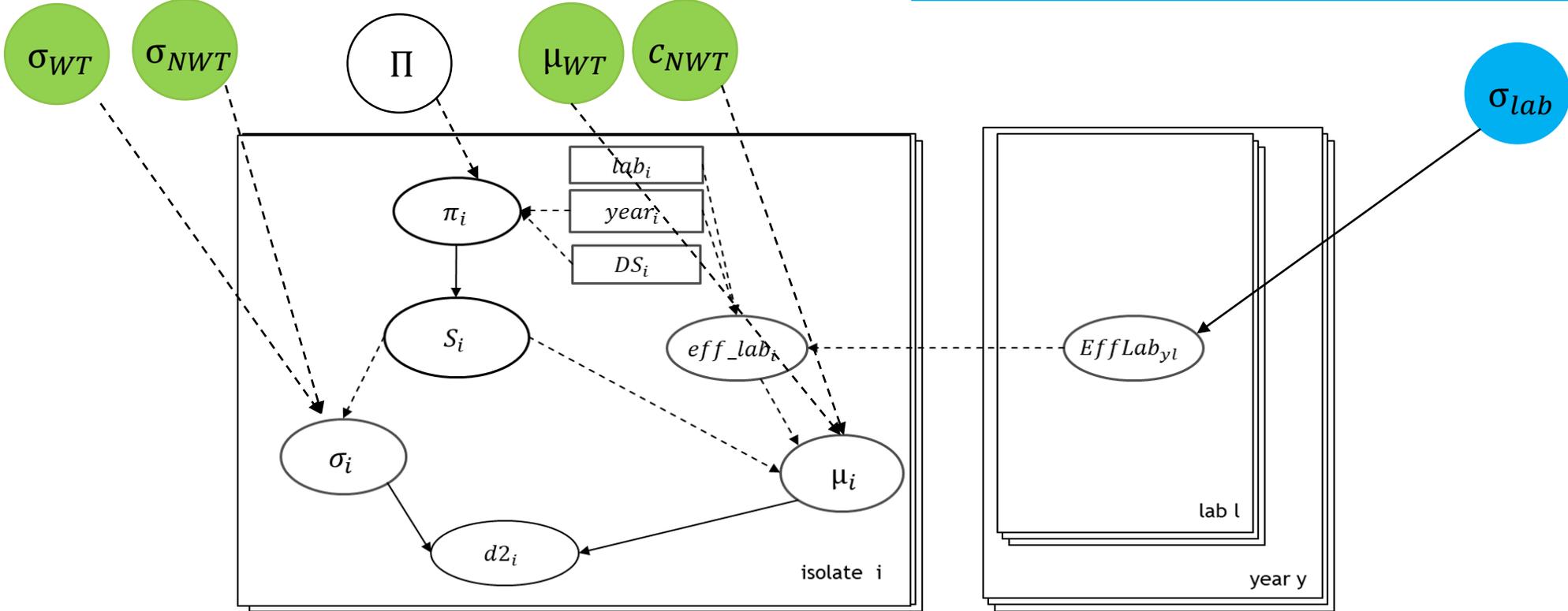
- Lois a priori sur les paramètres
  - Non informative sur les proportions
  - Informatives pour les paramètres des lois gaussiennes



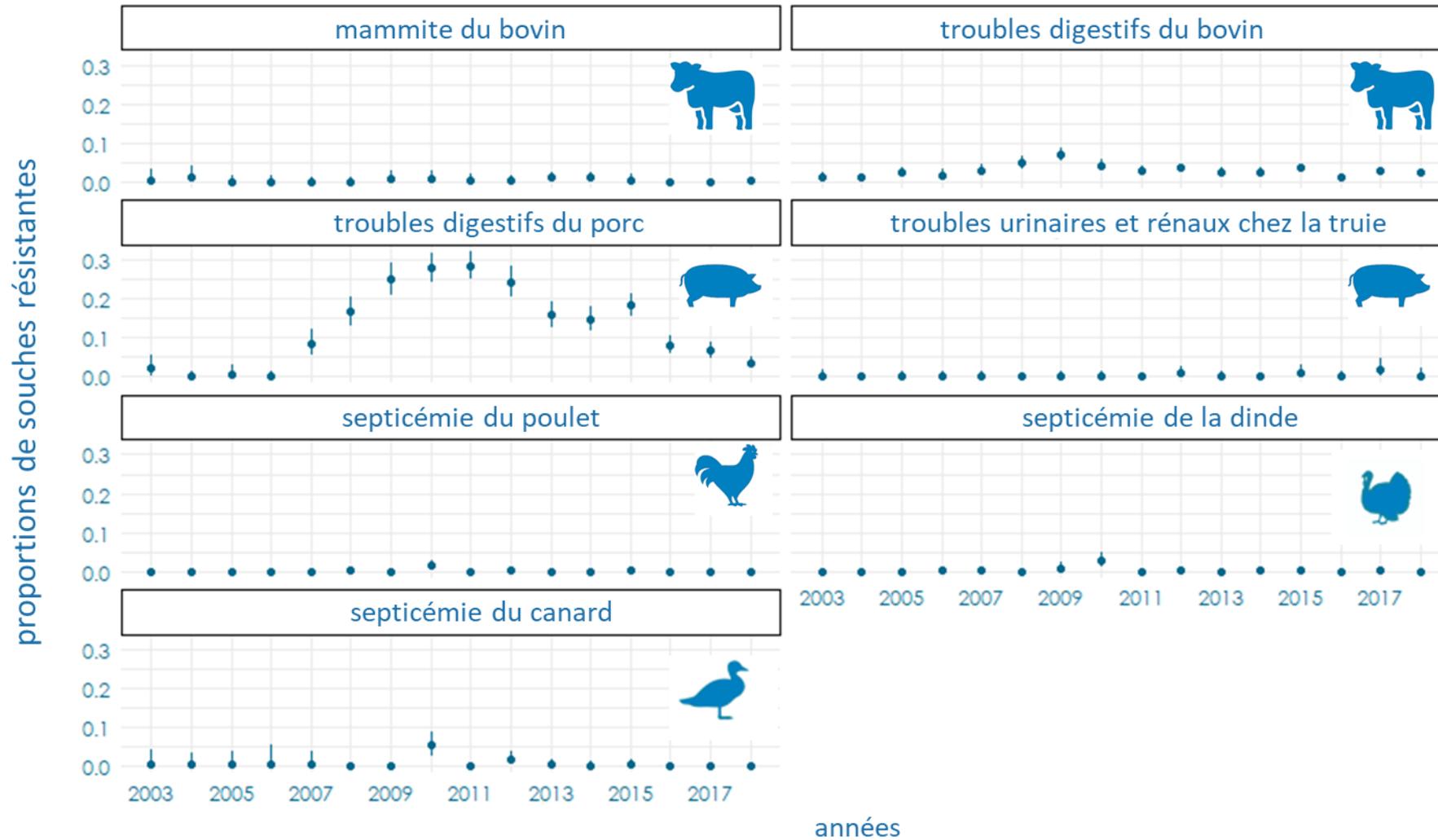
# DAG et lois a priori

Modèle de mélange bivarié :  
 diamètre<sup>2</sup>/log<sub>2</sub>CMI  
 Données : soucier  
 Mesures de CMI et de diamètres

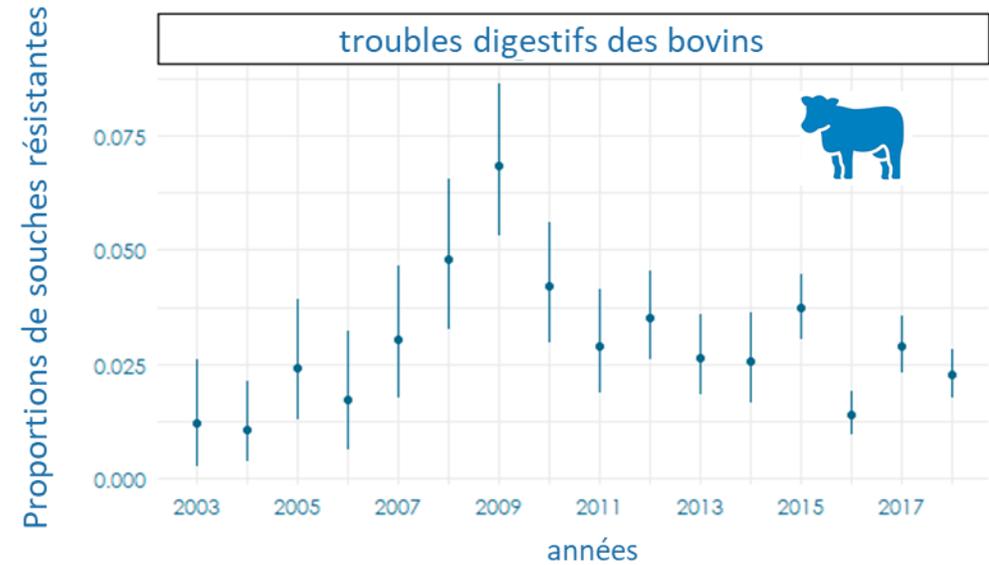
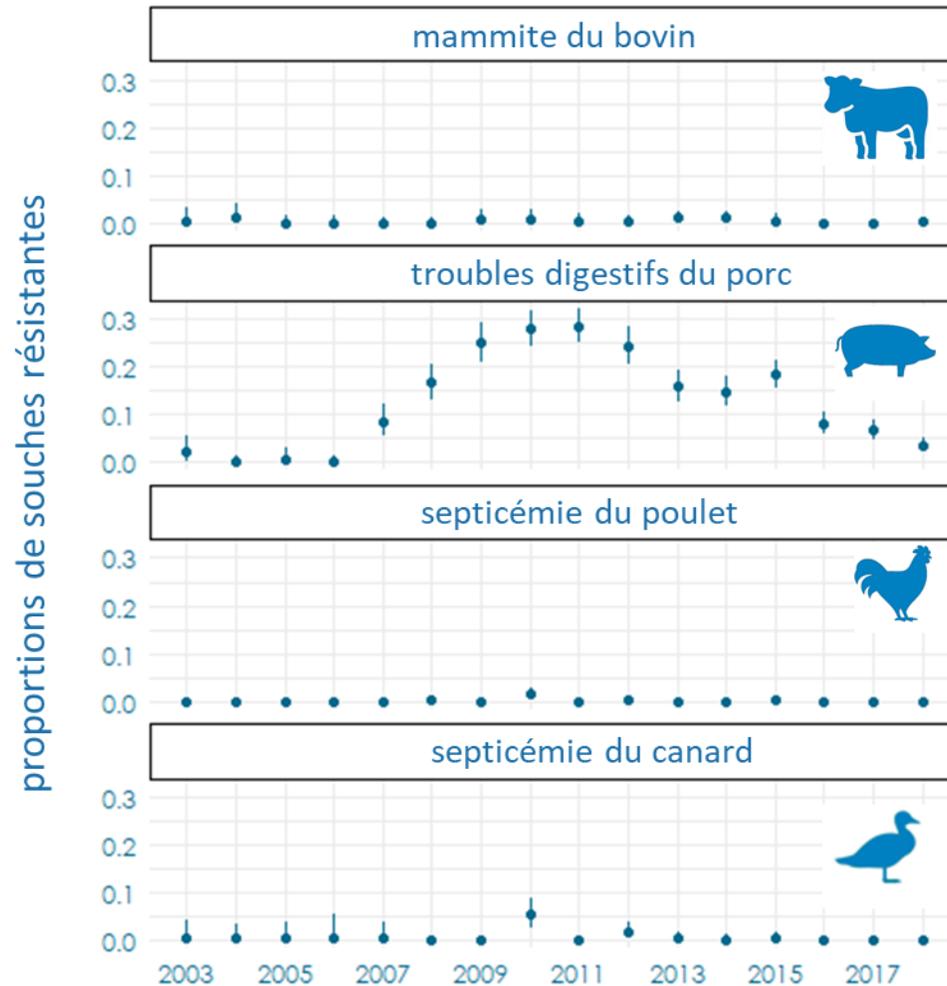
Modèle hiérarchique  
 Données : essais inter laboratoires  
 Mesures de diamètres



# Proportions estimées

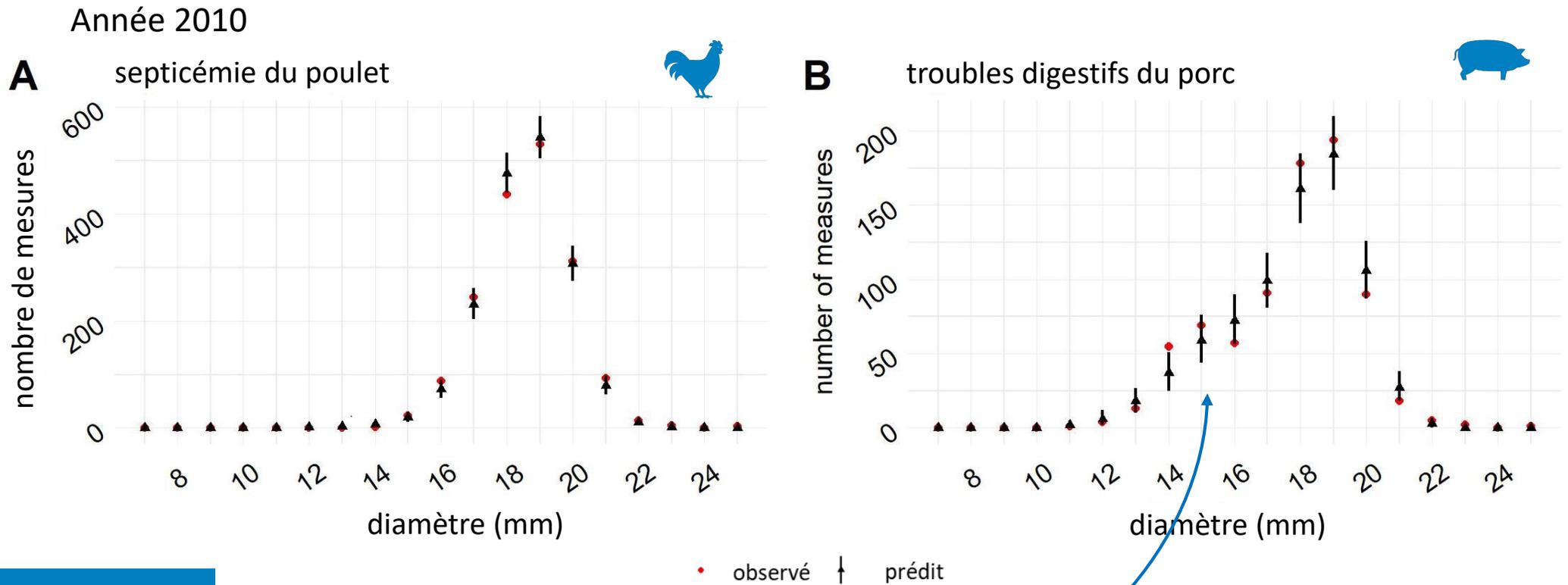


# Proportions estimées



années

# Ajustement des distributions



Posterior predictive checks

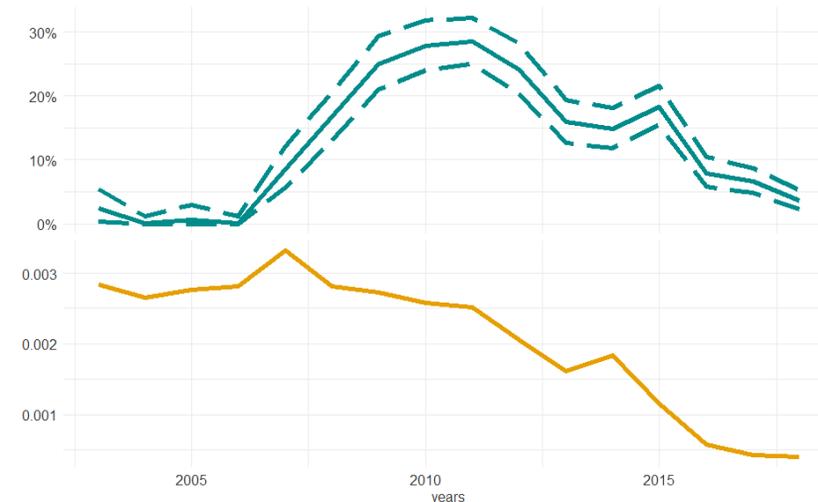
Asymétrie de distribution expliquée par la résistance dans le modèle

# Discussion

- Proportions faibles reportées dans la littérature  
⇒ MAIS... Bactéries commensales
- Proportions estimées cohérentes avec l'usage vétérinaire de la colistine En France  
⇒ Troubles digestifs du porcelet et du veau

Proportions  
Troubles digestifs  
chez le porc  
(RESAPATH)

Ventes de colistine  
(ADD/kg)  
(ANSES ANMV)

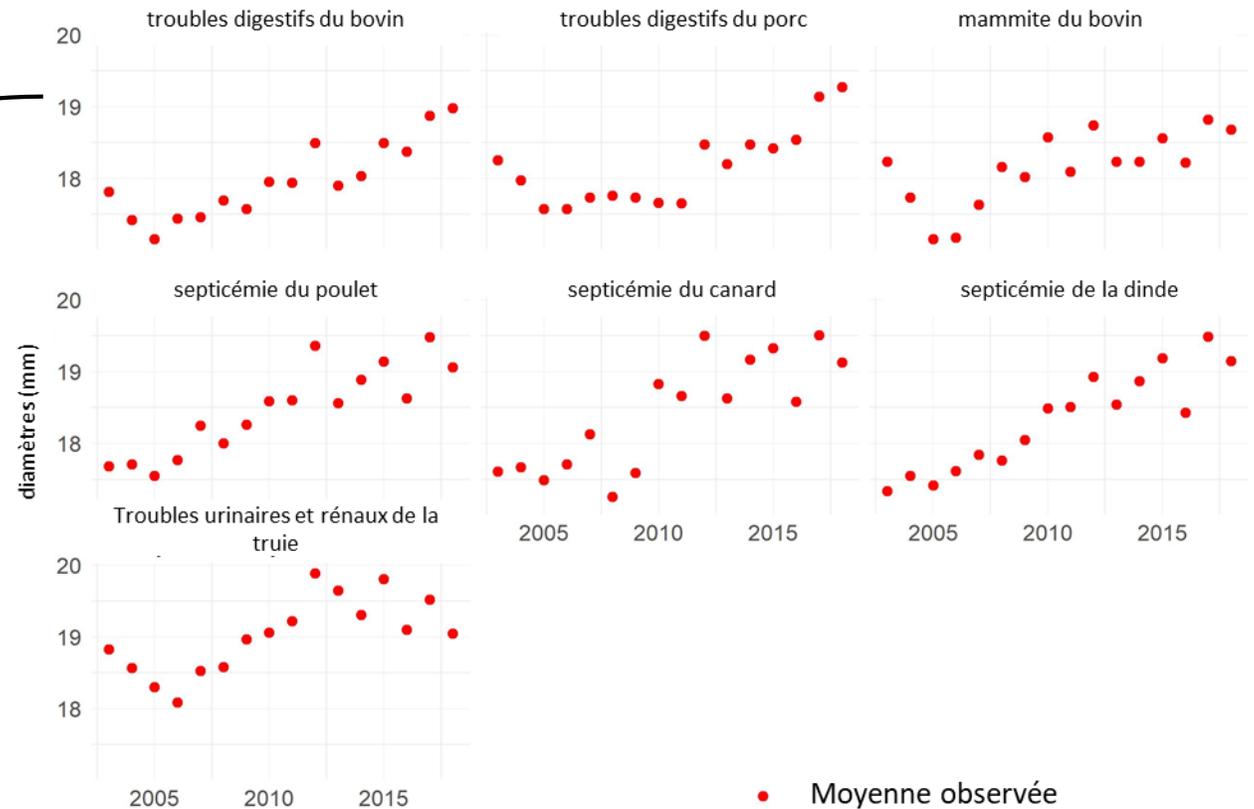


# Discussion

- Moyenne des diamètres au cours du temps

Moyenne croissante  
pour tous les  
groupes !

➔ Non expliqué par la  
résistance dans le  
modèle ajusté



# Discussion

## Quelques limites du modèle...

- Convergence difficile sans lois a priori informatives
  - ⇒ Analyses de sensibilité
- Source de variabilité résiduelle : intra-laboratoire
  - ⇒ Non mesurable avec les données disponibles

# Conclusion & Perspectives

- Base de surveillance du Résapath unique en Europe

MAIS... Inexploitable avec les méthodes classiques reposant sur des seuils de sensibilité

⇒ Modèle hiérarchique de mélange proposé en inférence Bayésienne

Quid de l'extension de cette approche pour tenir compte de la variabilité même lorsque les seuils sont disponibles?



**Merci pour votre attention !**