

ÉPIDÉMIOLOGIE DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES ET CRITÈRES DE DÉCISIONS THÉRAPEUTIQUES POUR DES MALADIES MAJEURES DES POISSONS

Chef de file : GDSAA (Groupement de Défense Sanitaire Aquacole d'Aquitaine)
Contact : Diane-Gaëlle DOUET
Tél : 05 58 06 88 62 – **Mèls :** gdsaa@wanadoo.fr

Partenaires : UMR INRA / ONIRIS
LD40 (Laboratoire Départemental 40)

Contexte et objectifs

Étudier les sensibilités et résistances de deux bactéries responsables de maladies majeures en aquaculture (*Yersinia ruckeri* et *Flavobacterium psychrophilum*), standardiser et calibrer les techniques d'antibiogrammes pour ces bactéries, élaborer de nouveaux critères d'aide à la décision en thérapeutique clinique piscicole et proposer de nouvelles perspectives de traitements efficaces, dans le cadre de l'aquaculture durable.

L'étude s'est donnée 4 objectifs principaux :

- (1) une approche épidémiologique par la constitution d'une « souchothèque » d'isolats prélevés chez différentes espèces de poissons (salmonidés, esturgeons, poissons d'étang) et par le typage des souches obtenues (degré de similarité selon les paramètres étudiés) ;
- (2) l'amélioration des techniques d'évaluation de la sensibilité de *Yersinia ruckeri* et *Flavobacterium psychrophilum* aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes), et l'évaluation de l'activité pharmacodynamique d'antibiotiques alternatifs à ceux habituellement utilisés en pisciculture à l'heure actuelle ;
- (3) pour un couple pathogène (*Y. ruckeri*) / antibiotique, une approche pharmacocinétique et pharmacodynamique clinique ;
- (4) au final, la mise à la disposition de la filière aquacole des outils lui permettant de contribuer à une sécurité sanitaire accrue par une meilleure maîtrise des risques de dissémination d'antibiorésistances et l'utilisation optimale des traitements antibiotiques.

Résultats obtenus

(1) Constitution des souchothèques et typage des souches

Les souchothèques constituées sont globalement satisfaisantes dans le sens où ont été collectées environ 130 souches de *Y. ruckeri* et 90 souches de *F. psychrophilum*. Toutefois, une des difficultés majeures de ce projet a constitué dans la collecte des données commémoratives techniques accompagnant les souches (paramètres zootechniques et environnementaux au moment de l'isolement) ; cette difficulté est majoritairement liée au fait que la collecte des commémoratifs en France n'est ni standardisée ni systématique, il est donc parfois très difficile de retrouver a posteriori des données datant de plusieurs mois voire de plusieurs années.

L'interprétation épidémiologique et le croisement avec le typage des souches se sont donc révélés fastidieux. Ils ont néanmoins permis de soulever des observations majeures (ex : présence de pulsotypes dominants par région pour *Y. ruckeri* mais pas pour *F. psychrophilum* ; dissociation entre l'importance de la présence des souches et les manifestations cliniques de maladie ; importance du poids moyen des poissons au-delà de la température de l'eau pour *F. psychrophilum*...), et de poser des questions qui mériteront d'être étudiées à l'avenir (impact de la vaccination en particulier).

(2) Sensibilité/résistance des souches collectées, et traitements alternatifs potentiels

YERSINIA RUCKERI

Les résultats confirment l'efficacité des quatre antibiotiques possédant une AMM pour les poissons, à quelques exceptions près (deux souches résistantes à l'acide oxolinique, une souche résistante au florfenicol et deux souches résistantes au triméthoprime/sulfadiazine) ce qui confirme les bonnes pratiques de traitement encadrées par les vétérinaires sur le terrain.

Ils confirment l'inefficacité de l'érythromycine. Pour le florfenicol, les valeurs de CMI obtenues sont relativement élevées, ce qui semblerait confirmer les observations de vétérinaires de terrain indiquant une faible efficacité clinique de cette molécule dans le traitement de la yersiniose.

Pour les quatre molécules alternatives, les résultats sont assez homogènes et ne font pas apparaître de sous-populations résistantes, ce qui est logique pour des antibiotiques qui ont rarement, voire jamais été utilisés pour traiter cette maladie. Les CMI très basses obtenues avec l'enrofloxacin en font a priori un bon candidat alternatif pour le traitement de la yersiniose.

FLAVOBACTERIUM PSYCHROPHILUM

Le florfenicol a confirmé au travers des CMI obtenues l'efficacité constatée sur le terrain ; néanmoins, l'existence de souches avec des CMI plus élevées que la moyenne doit amener à réfléchir aux risques d'apparition de résistances et à l'opportunité de trouver des traitements alternatifs.

Les résultats obtenus pour l'oxytétracycline font apparaître l'existence d'une sous-population résistante majoritaire, puisqu'elle représente environ les deux tiers des souches étudiées.

La doxycycline, la gentamicine et l'amoxicilline semblent de bons candidats potentiels dont certains ont déjà été testés avec de bons résultats sur le terrain (amoxicilline et doxycycline).

CORRELATION CMI/ANTIBIOGRAMME

Pour *Yersinia ruckeri*, certains antibiotiques montrent une bonne corrélation, avec des groupes de souches sensibles et de souches résistantes bien distincts (acide oxolinique, triméthoprime/sulfadiazine). Dans d'autres cas, l'ensemble des souches collectées constitue une population homogène vis à vis de l'antibiotique étudié, avec uniquement des souches résistantes (érythromycine) ou uniquement des souches sensibles (oxytétracycline, antibiotiques alternatifs). Dans ces cas, le simple croisement des couples de données antibiogramme / CMI ne suffit pas à mettre en évidence des seuils critiques.

Pour les flavobactéries il s'est révélé impossible de corréliser les CMI aux diamètres d'inhibition, ce qui semble indiquer que les recommandations standards du CLSI ne sont pas adaptées à cette espèce bactérienne.

(3) Test pharmacocinétique/pharmacodynamique pour l'enrofloxacin et efficacité clinique contre la yersiniose

L'étude a permis de dégager l'enrofloxacin comme un traitement alternatif très intéressant : doté d'une bonne résorption par voie orale (voie privilégiée de traitement antibiotique) et de propriétés pharmacocinétiques intéressantes (dont une bonne rémanence dans le poisson), il permet d'envisager une solution de secours sur des sites présentant des problèmes chroniques et ayant des difficultés à se fournir en aliment médicamenteux pour de petites biomasses. Le coût est supérieur aux traitements usuels mais il reste accessible, ce qui doit permettre de répondre à une situation de crise particulière, sans pour autant favoriser le recours à l'enrofloxacin en première intention (préservation de son efficacité, et maîtrise des risques de résistance par rapport à son usage en médecine humaine).

Plusieurs difficultés ont été rencontrées au cours de l'expérimentation de type challenge : absence de signes cliniques et mortalités aléatoires rendant difficile l'interprétation de l'infection ; mauvaise prise alimentaire y compris dans les bacs témoins, et donc prise d'antibiotique irrégulière voire nulle par les poissons traités... Les résultats obtenus restent donc difficiles à interpréter. En ces conditions, ONIRIS (Ecole Vétérinaire de Nantes) a décidé de renouveler cette expérimentation en dehors de l'étude ici présentée, afin d'obtenir davantage d'informations pouvant être communiquées aux professionnels par la suite. Un certain nombre de paramètres seront revus pour pallier à ces difficultés (révision de la dose infectieuse, ajout d'un attractant alimentaire, limitation de l'effet bac, etc.).

Diffusion des résultats

Le rapport sera largement diffusé auprès des acteurs du terrain et sera présenté à l'interprofession piscicole. Ces travaux feront l'objet d'une série de publications scientifiques et de présentations en colloques.