



32^{ème} Congrès national de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
2^{ème} Congrès Francophone de Pathologie Infectieuse et de Microbiologie Clinique
Hammamet, 5 au 7 mai 2023

Entérobactéries résistantes : Y a-t-il un lien avec l'animal ?

Lilia Messadi

Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire de Sidi Thabet
Service de Microbiologie et Immunologie

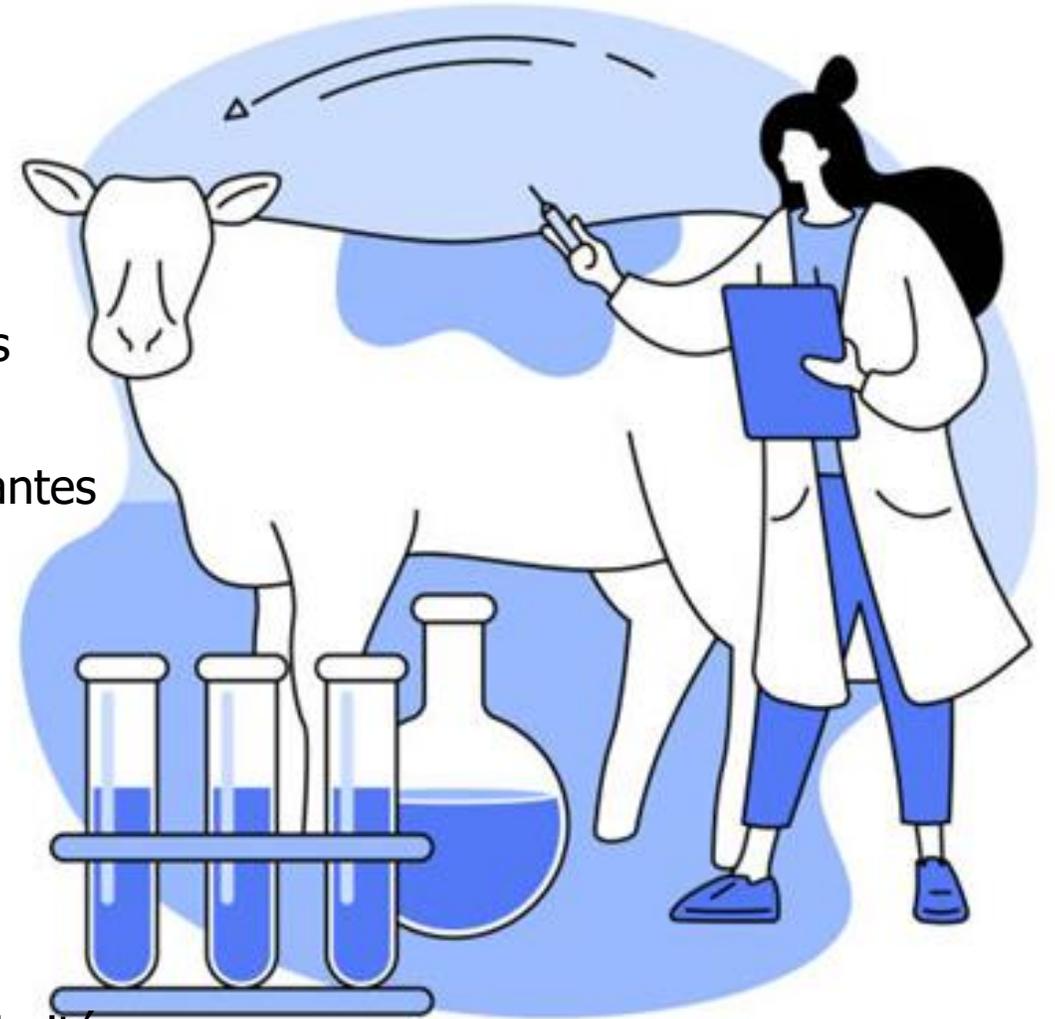
Antibiorésistance, la pandémie silencieuse

- « Le **deuxième rapport** sur **la surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe**, publié conjointement par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'OMS/Europe le **14 avril 2023**, révèle des pourcentages élevés de résistance aux **antibiotiques de dernier recours**, comme les **carbapénèmes**, dans plusieurs pays de la Région européenne de l'OMS. Les données du rapport datent de 2021.

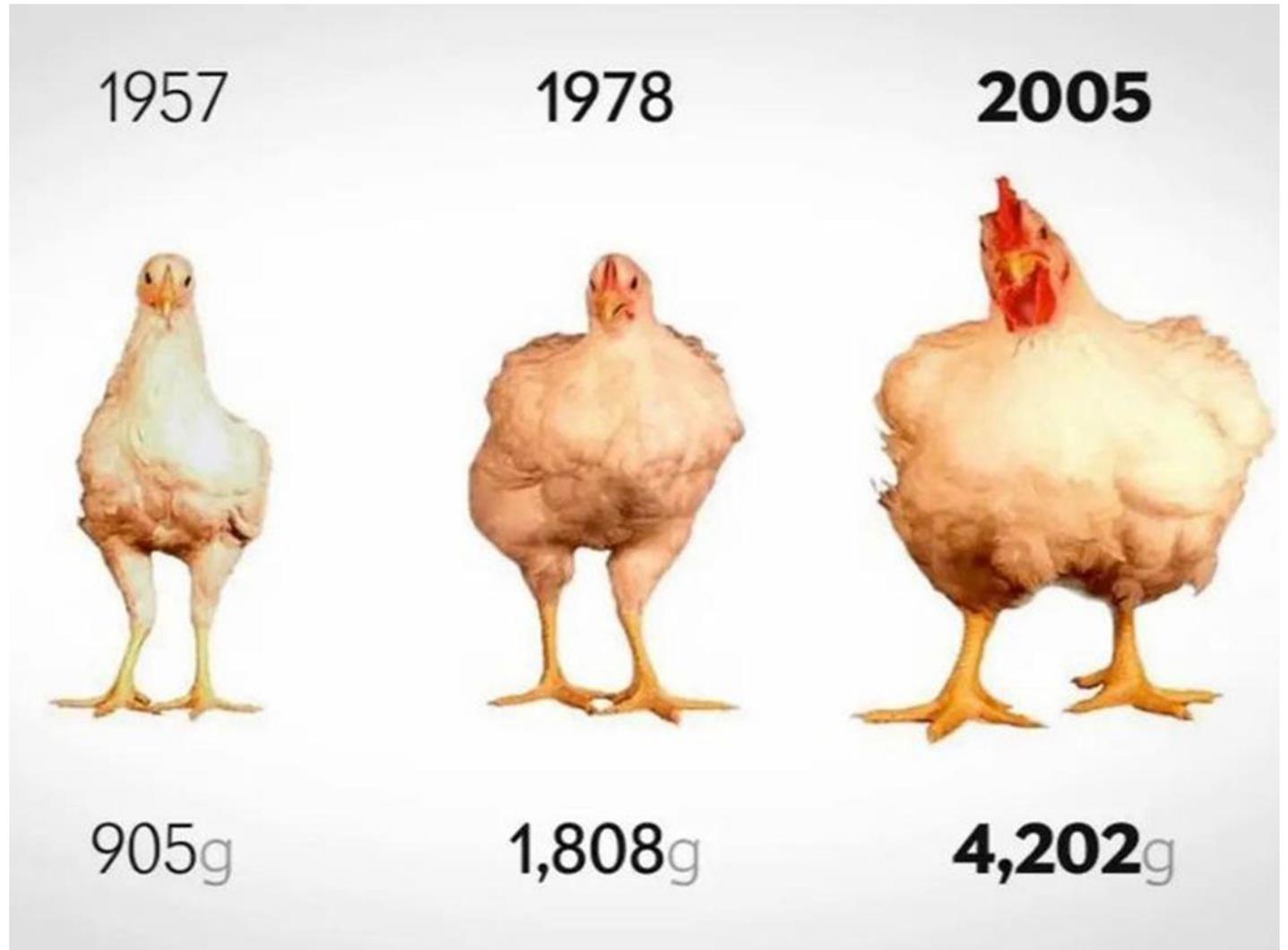


Près d'un siècle plus tard...

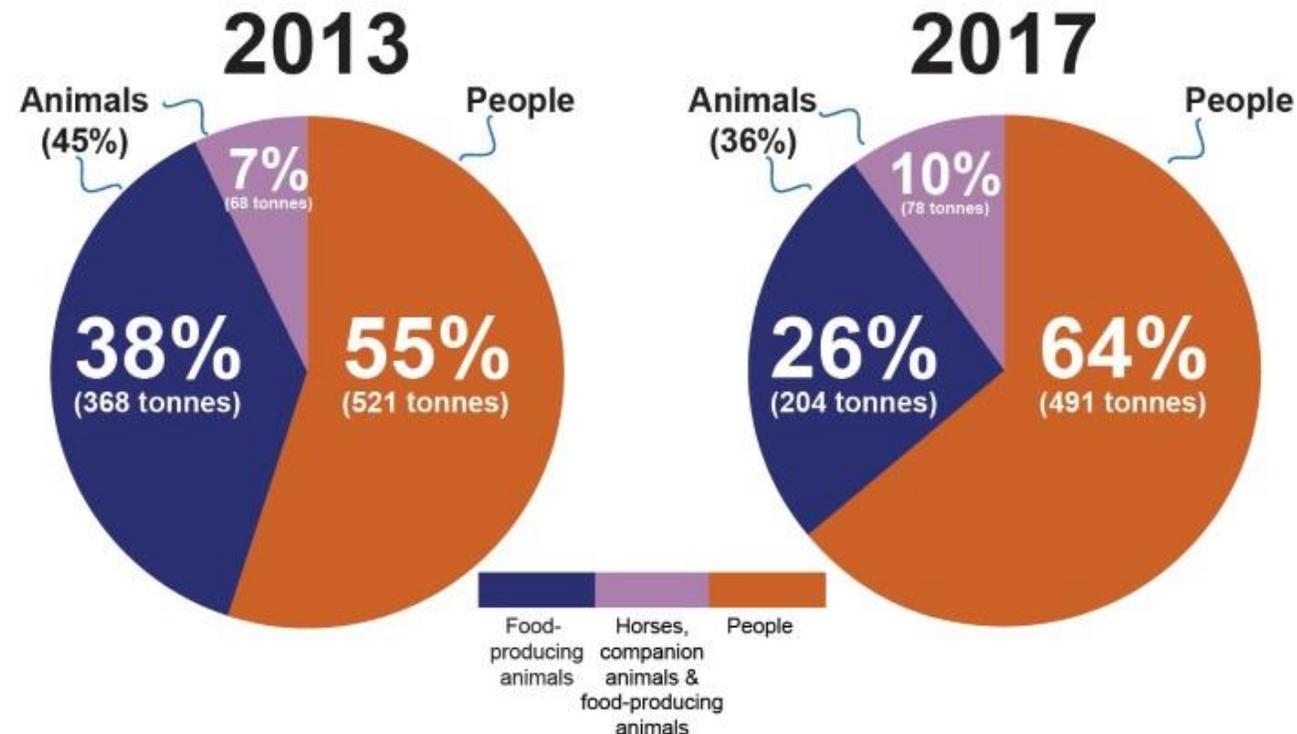
- Résistance aux antibiotiques en augmentation nette sauf dans certains pays.
- 2019 : 1,27 million de morts attribuées à des bactéries résistantes
- Pression de sélection exercée par les antibiotiques
- Méusage et usage excessif chez l'homme et les animaux
- Antibiotiques promoteurs de croissance
- Tunisie : résistances alarmantes
- Nécessité d'une approche "One Health"
- OMS : *Enterobacterales* résistant aux C3G dans la liste des priorités



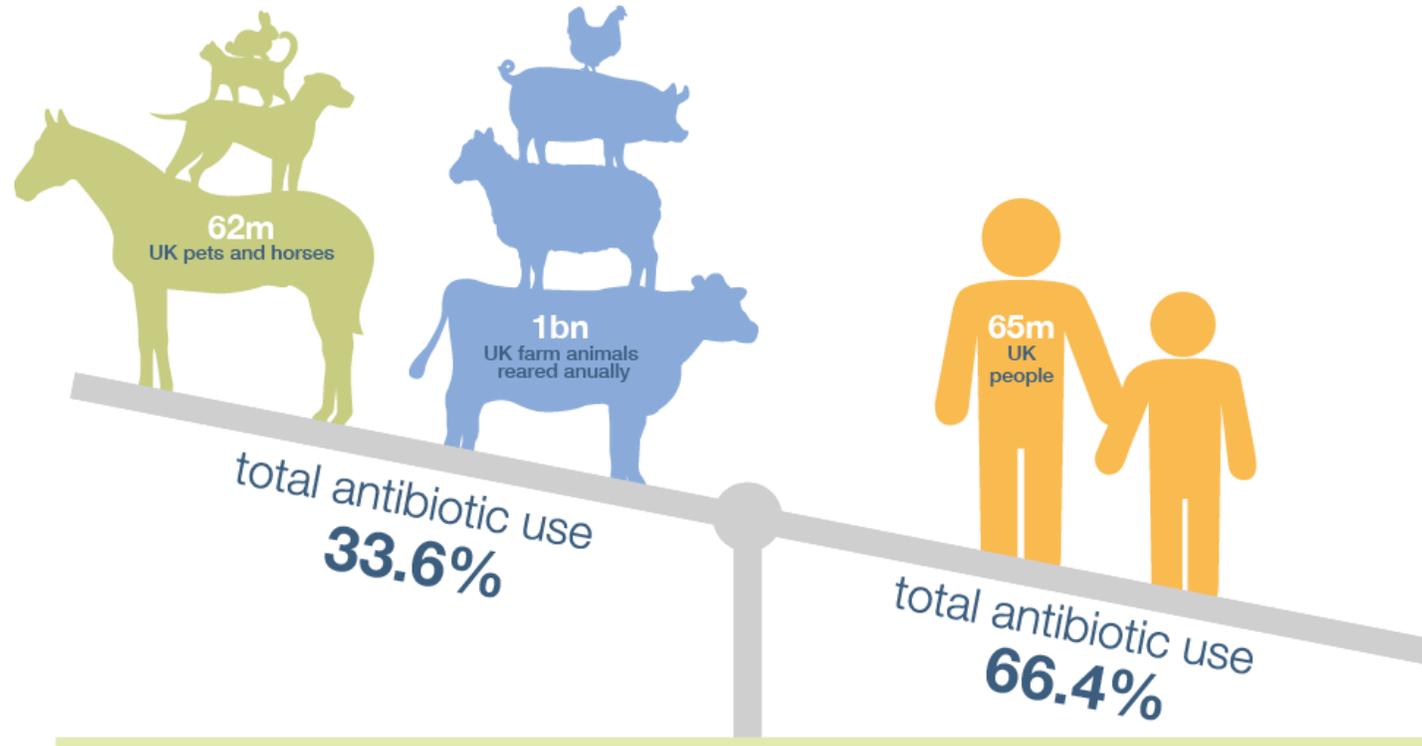
Besoins en viande
en hausse,
besoins en
antibiotiques en
hausse



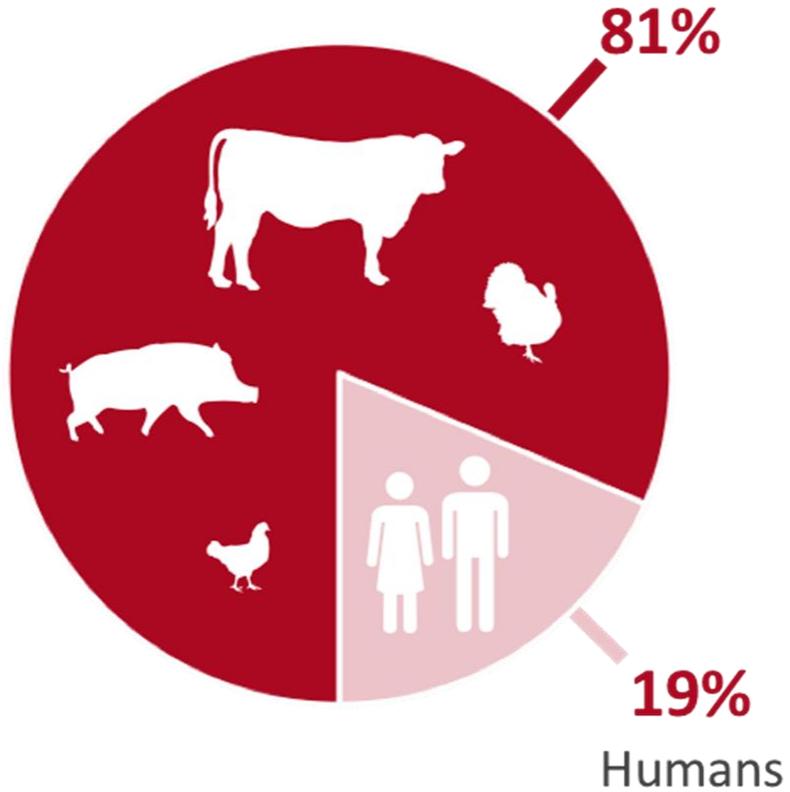
Royaume Uni : quantités d'antibiotiques consommées (2013 *versus* 2017)



Royaume Uni : quantités d'antibiotiques consommées (2019)



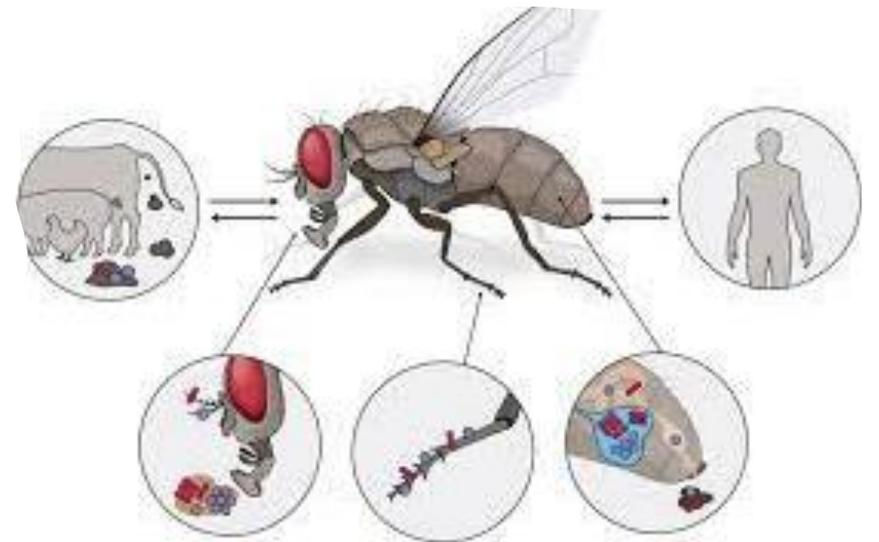
Etats-Unis : vente des antibiotiques en 2019



Quels animaux ?



- Animaux de production : volailles, bovins, ovins, caprins, porcins, camélidés, poissons
- Animaux de compagnie : cheval, chien et chat
- Animaux sauvages
- Animaux nuisibles "Espèces animales non domestiques Susceptibles d'Occasionner des Dommages" (ESOD).





Transmission de la résistance aux antibiotiques

- **Sources de transmission :**

- Contact direct ou indirect avec les animaux
- Aliments : viande, lait
- Etablissements de santé
- Environnement : sol, effluents, eau de surface...

- **Mécanismes :** transmission clonale à l'homme ou à l'animal de **bactéries résistantes** et/ou transfert horizontal de **gènes de résistance**

Outils utilisés pour déterminer la source de la résistance

- Le plus souvent : outils bactériologiques et moléculaires traditionnels comme **PFGE** et **MLST**
- Pouvoir discriminant pas toujours suffisant pour fournir des preuves de la transmission de bactéries résistantes et de leurs déterminants de résistance et, surtout, pour déduire la direction de la transmission
- Idéal : **WGS**
- + **base de données**

kb

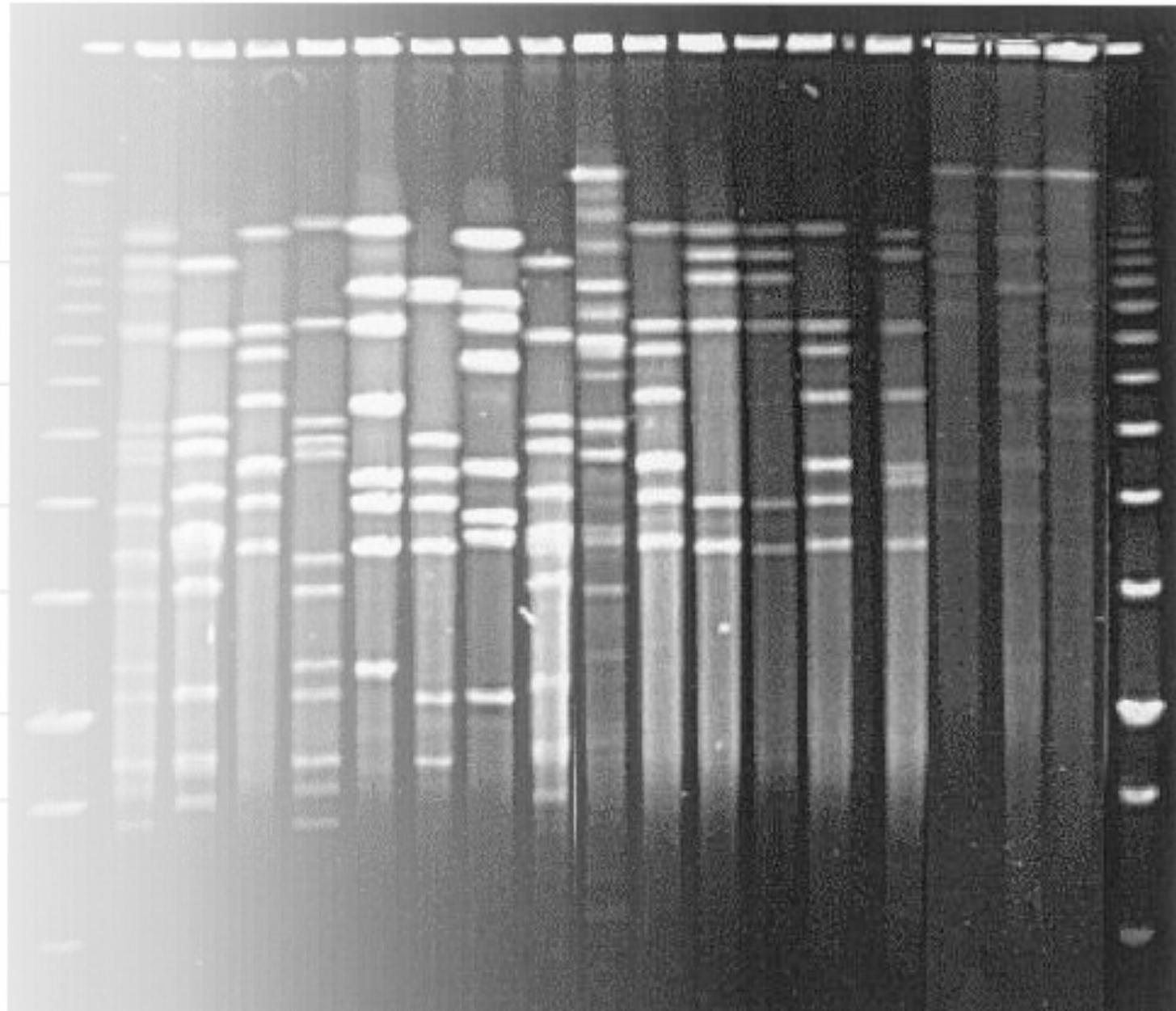
631

437

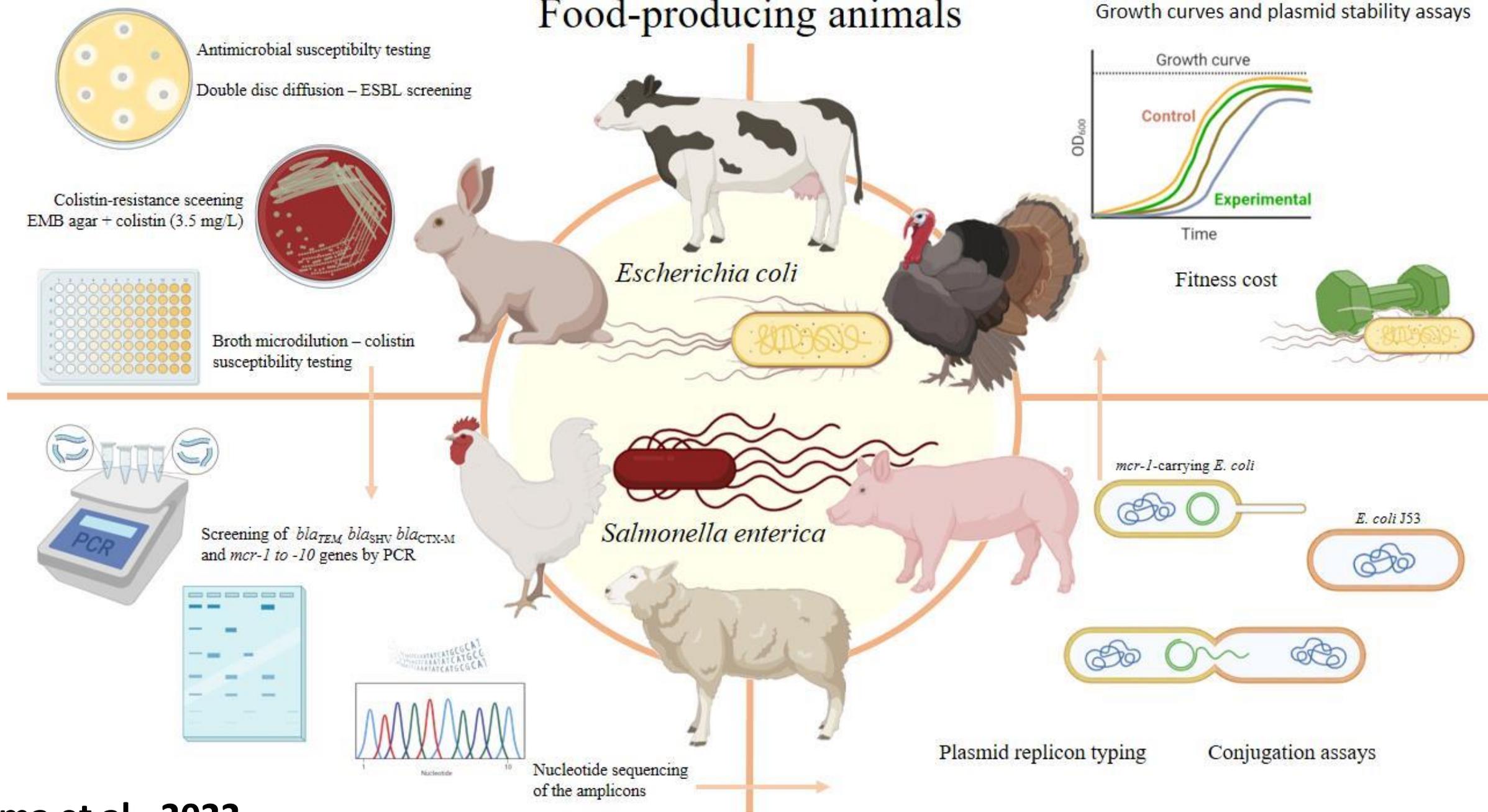
243

146

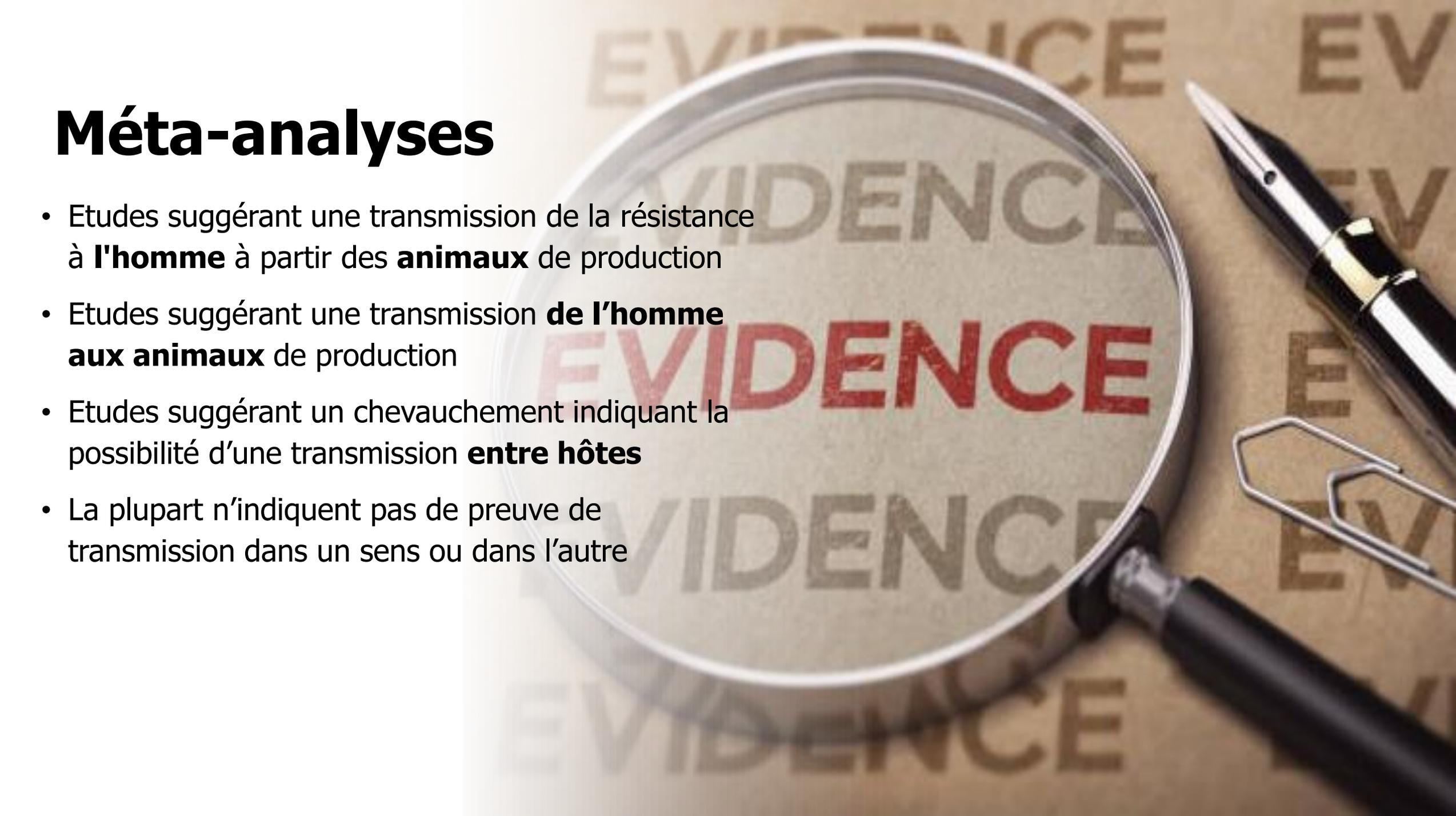
97



Food-producing animals



Méta-analyses



- Etudes suggérant une transmission de la résistance à **l'homme** à partir des **animaux** de production
- Etudes suggérant une transmission **de l'homme aux animaux** de production
- Etudes suggérant un chevauchement indiquant la possibilité d'une transmission **entre hôtes**
- La plupart n'indiquent pas de preuve de transmission dans un sens ou dans l'autre

A large group of fluffy yellow chicks in a wooden bowl. The chicks are densely packed, with some in the foreground and others blurred in the background. The lighting is warm and soft, highlighting the texture of their feathers.

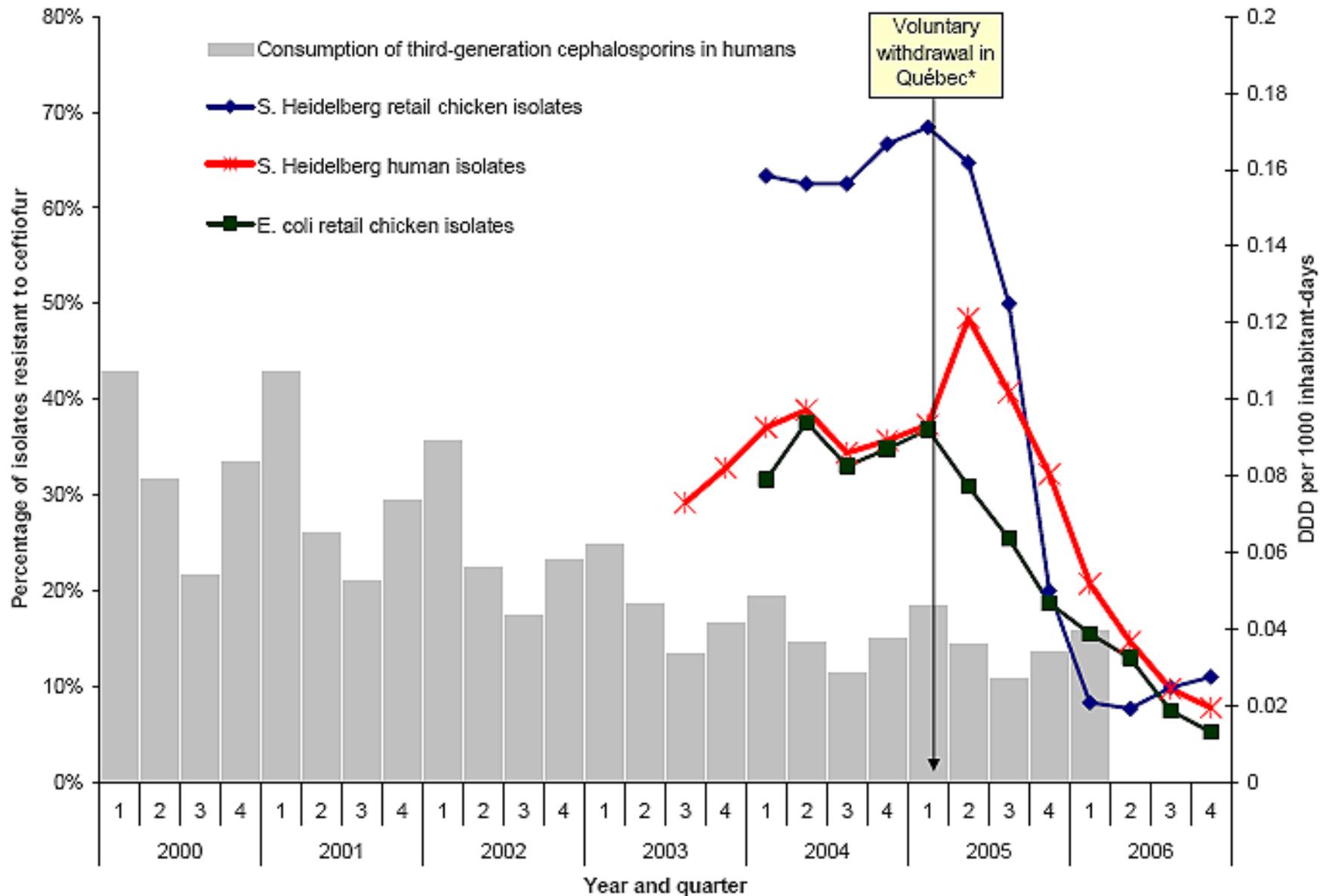
Rôle des animaux de production

- Porc : animal le plus étudié
- Poulet de chair
- Bovins

Lien entre AMU chez les animaux de production et AMR des bactéries de l'homme

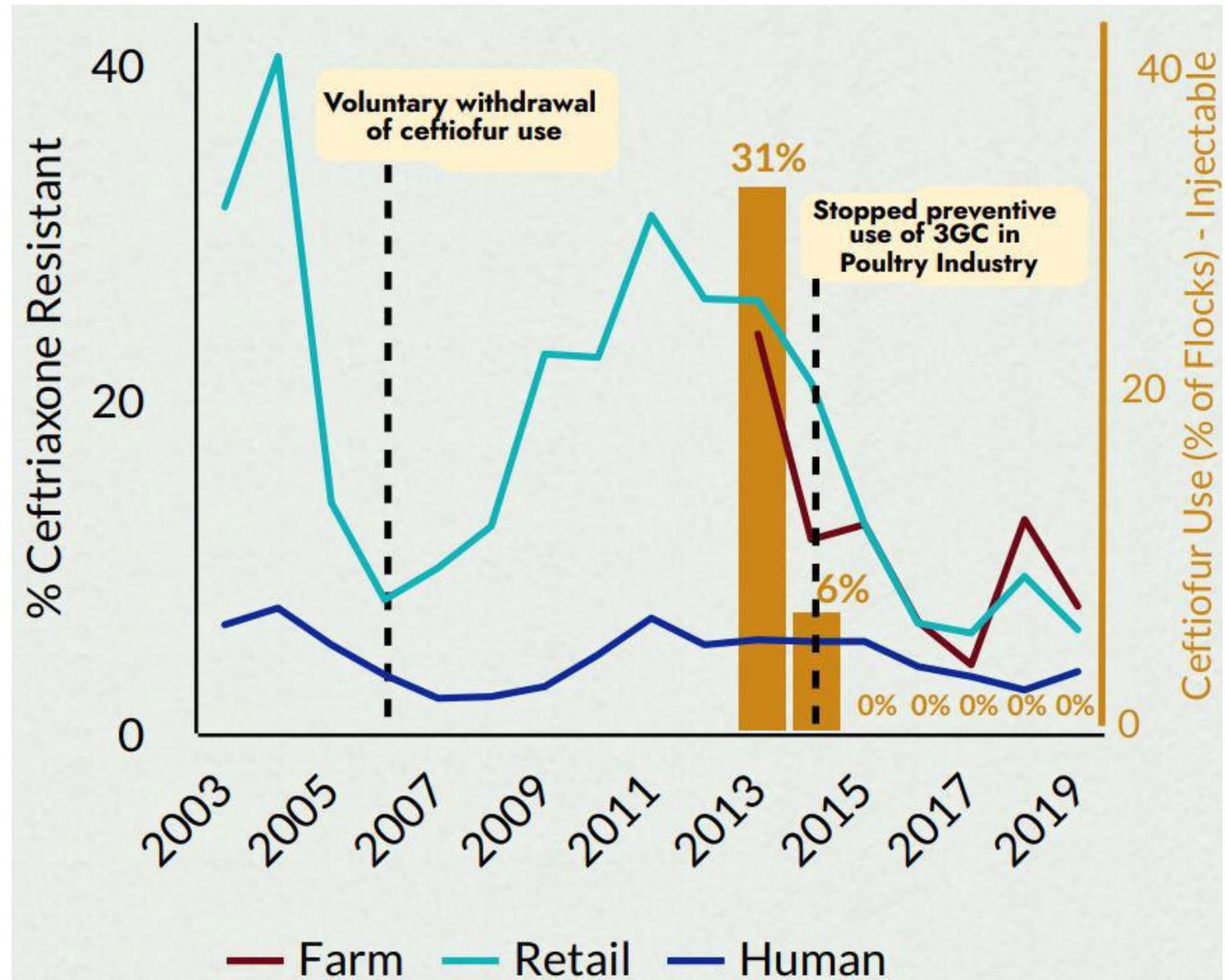
- **Chine** : interdiction de l'utilisation de la **colistine** en avril 2017 comme promoteur de croissance chez les animaux d'élevage → réduction importante de la prévalence d'*E. coli* résistant à la colistine et du gène *mcr-1*, chez le poulet, le porc et l'homme.
- **Canada** - 2005 : arrêt volontaire de l'utilisation du **ceftiofur** *in ovo* pendant un an → forte baisse de la résistance aux C3G des isolats d'*E. coli* et de *Salmonella enterica* Heidelberg chez les poulets et les humains.
- Relation positive étroite entre la consommation de C3G/C4G et de fluoroquinolones chez les animaux d'élevage (poulets, dindons, porcs et veaux de boucherie) et la résistance à ces antimicrobiens dans les souches invasives d'*E. coli* provenant d'humains





CIPARS 2006, Percentage of isolates resistant to ceftiofur for retail chicken *E. coli*, retail chicken and human clinical *S. Heidelberg* isolates, and human consumption of 3rd generation cephalosporins

Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS)



Reduction in reported use of ceftiofur on farms and changing resistance to ceftriaxone in *Salmonella* (all serovars) from sick people and chicken sources

ESBL carriage in pig slaughterhouse workers is associated with occupational exposure

W. DOHMEN^{1*}, L. VAN GOMPEL¹, H. SCHMITT¹, A. LIAKOPOULOS^{2,3},
L. HERES⁴, B. A. URLINGS⁴, D. MEVIUS^{2,3}, M. J. M. BONTEN⁵ AND
D. J. J. HEEDERIK¹

¹ *Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands*

² *Department of Bacteriology and Epidemiology, Central Veterinary Institute of Wageningen UR, Lelystad, the Netherlands*

³ *Department of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands*



Dohmen et al., 2017

Selles provenant de 334 employés d'un abattoir hollandais de porcs.

BLSE : 4,8% (16/334).

Isolats d'*E. coli* 16/16

Gènes BLSE **bla_{CTX-M-1} (n = 8)**, bla_{CTX-M-15} (n = 3), bla_{CTX-M-27} (n = 2), bla_{CTX-M-24} (n = 1), bla_{CTX-M-55} (n = 1) et bla_{SHV-12} (n = 1).

Prévalence de BLSE plus élevée chez les travailleurs chargés de « l'ablation des poumons, du cœur, du foie, de la langue » (**33 %**) et « l'ablation de la tête et de la moelle épinière » (**25 %**).

Dohmen et al., 2017

- **Gènes BLSE** détectés chez l'homme : **identiques** à ceux détectés exclusivement ou principalement chez les **porcs** dans leurs fermes respectives.
- Résultats en faveur de la **transmission des gènes BLSE des porcs aux humains (ou vice versa)**.
- Similitude (*sequence type* et *plasmid type*) entre les isolats humains et porcins dans deux fermes = **transmission clonale**.
- Confirmation par les résultats du **WGS** : à la ferme 5, seulement six SNP (*single nucleotide polymorphisms*) entre **un isolat de fermier** et **deux isolats de porcs apparentés**.
- D'autres études suggèrent que la propagation des gènes de BLSE d'*E. coli* entre les animaux et les éleveurs résulte principalement de la **diffusion horizontale de plasmides**, plutôt que de la transmission de souches bactériennes.

Transfert de souches *E. coli* BLSE+ à l'homme

Mughini et al., 2020 – Hollande
Méta-analyse sur

Source de la transmission	Taux
Aliments d'origine animale	19%
Homme	60%
Homme de groupes à haut risque	7%
Animaux de compagnie	7,9%
Animaux de rente	3,6%
Baignade et oiseaux sauvages	2,6%



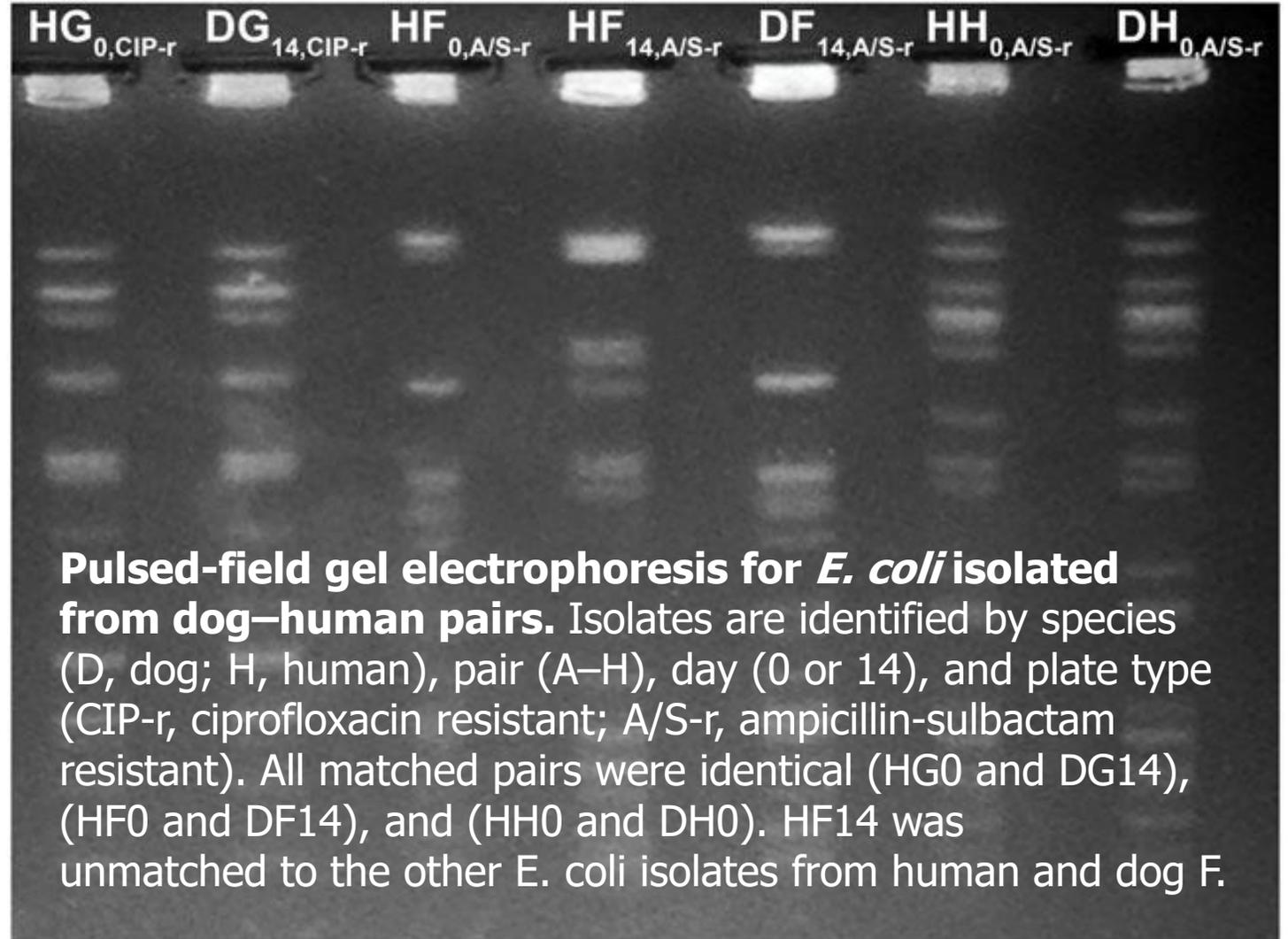
A photograph of a man with a beard and short dark hair, smiling warmly as he hugs a beagle dog. They are lying on a bed with white sheets. The background is softly blurred, showing what appears to be a living room with warm lighting.

Rôle des animaux de compagnie

- Sous-évalué
- Réservoirs ? Surtout le chien
- Contact très étroit avec les humains
- **Beaulac et al., 2023 - USA**
 - 8 paires chien-proprétaire à contacts fréquents
 - Chien : infection, 14 jours d'amoxicilline-clavulanate
 - Collecte de fèces 24h après le début du traitement puis 48h après sa fin.

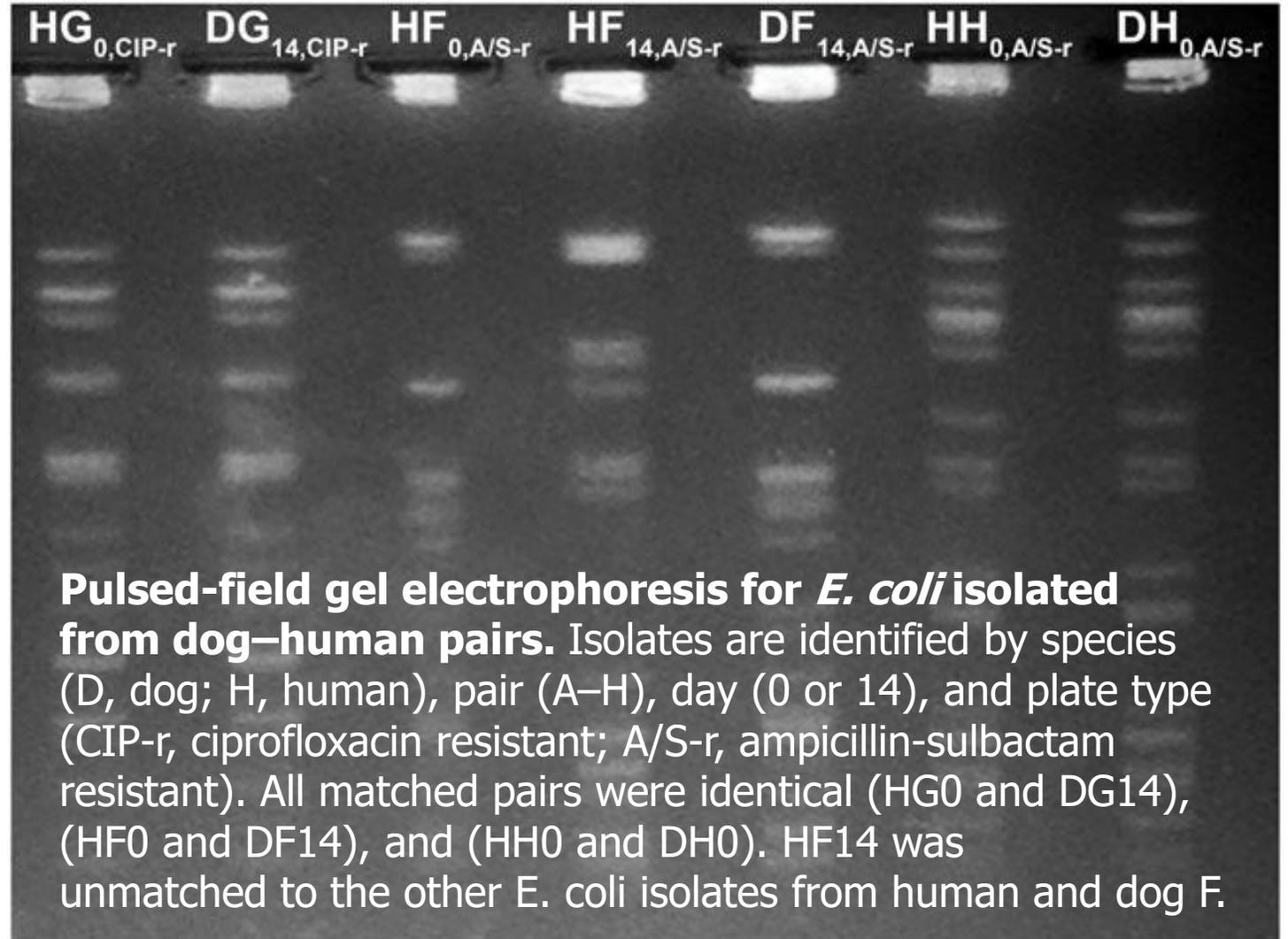
Rôle des animaux de compagnie

- Partage de clones : chiens 33%, propriétaires 33% et témoins 27%.
- Une paire chien-propriétaire : un isolat de *E. coli* génétiquement identique
- Paire F : gène de résistance à l'ampicilline-sulbactame
- Paire G : gène de résistance à la ciprofloxacine



Rôle des animaux de compagnie

- Une seule colonisation.
- Rôle sous-estimé ?
- Plusieurs pays européens surveillent la résistance des bactéries isolées de chiens, chats et chevaux.



Stenske et al., 2009 - USA

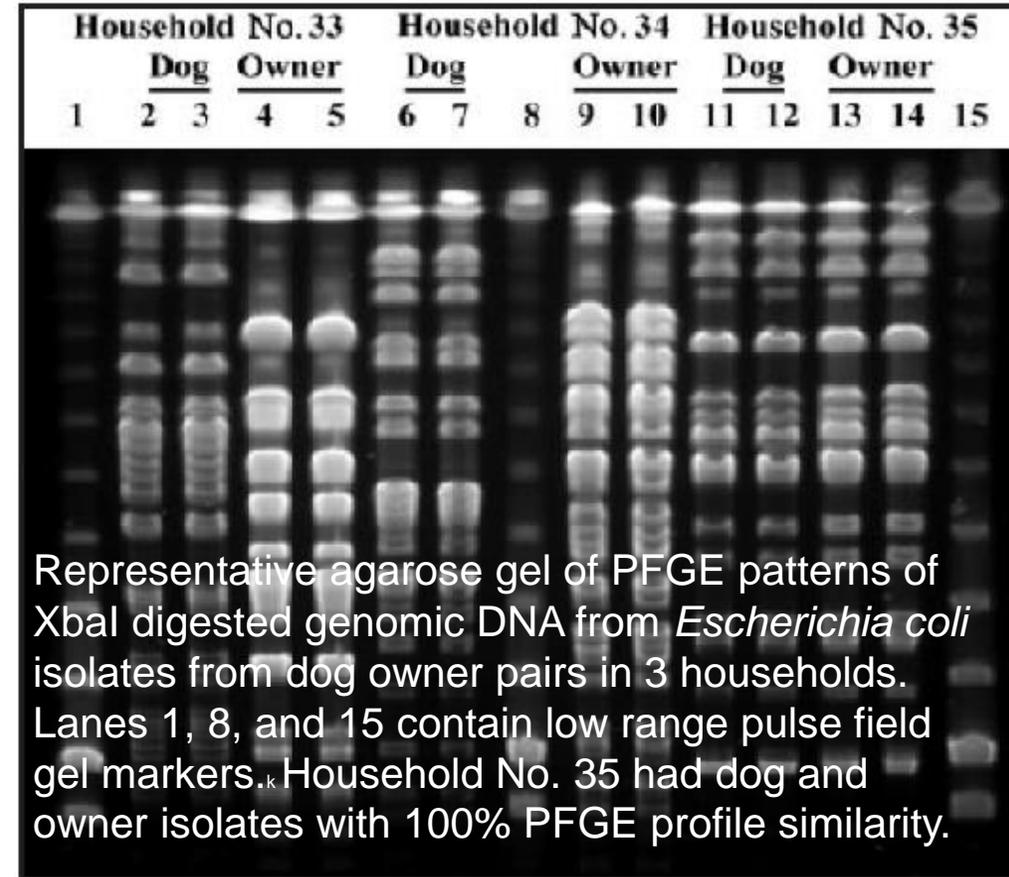
61 paires chien-proprétaire sains, ≥ 6 mois de cohabitation
30 humains sains témoins

Les isolats d'*E. coli* avec ≥ 94 % de similitude PFGE ont été considérés comme des clones partagés.

Les chiens (**32,7** %) et les humains (propriétaires **32,7** % ; témoins, **26,7** %) sont susceptibles de façon égale de partager des clones d'*E. coli* avec d'autres participants.

Une étude antérieure a révélé que :

- **52 % des participants** partageaient un clone avec un autre participant,
- les **animaux de compagnie (52 %)** ne partagent pas les clones plus fréquemment que les humains (**53 %**).



A photograph of a man with short brown hair, wearing a blue plaid shirt, smiling and petting a light-colored dog on a grassy area. The background is a blurred outdoor setting with trees and a bright sky.

Questionnaire

Stenske et al., 2009

Facteurs de risque	Taux
Léchage du visage	70%
Temps passé avec le chien > 30 h/semaine	54%
Chien dormant dans le lit	54%
Nourriture partagée avec le chien	41%
Lavage des mains après avoir caressé le chien	25%
Lavage des mains avant de nourrir le chien	7%
Lavage des mains avant de manger son propre repas	77%
Lavage des mains après avoir éliminé les excréments du chien	93%

Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human–animal interface

Kasim Allel, Lucy Day, Alisa Hamilton, Leesa Lin, Luis Furuya-Kanamori, Catrin E Moore, Thomas Van Boeckel, Ramanan Laxminarayan, Laith Yakob

Summary

Background Antimicrobial resistance (AMR) is a pressing, holistic, and multisectoral challenge facing contemporary global health. In this study we assessed the associations between socioeconomic, anthropogenic, and environmental indicators and country-level rates of AMR in humans and food-producing animals.

Methods In this modelling study, we obtained data on Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, third generation cephalosporins-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* AMR in humans and food-producing animals from publicly available sources, including WHO, World Bank, and Center for Disease Dynamics Economics and Policy. AMR in food-producing animals presented a combined prevalence of AMR exposure in cattle, pigs, and chickens. We used multivariable β regression models to determine the adjusted association between human and food-producing animal AMR rates and an array of ecological country-level indicators. Human AMR rates were classified according to the WHO priority pathogens list and antibiotic–bacterium pairs.

Findings Significant associations were identified between animal antimicrobial consumption and AMR in food-producing animals (OR 1.05 [95% CI 1.01–1.10]; $p=0.013$), and between human antimicrobial consumption and AMR specifically in WHO critical priority (1.06 [1.00–1.12]; $p=0.035$) and high priority (1.22 [1.09–1.37]; $p<0.0001$) pathogens. Bidirectional associations were also found: animal antibiotic consumption was positively linked with resistance in critical priority human pathogens (1.07 [1.01–1.13]; $p=0.020$) and human antibiotic consumption was positively linked with animal AMR (1.05 [1.01–1.09]; $p=0.010$). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, third generation cephalosporins-resistant *Escherichia coli*, and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* all had significant associations with animal antibiotic consumption. Analyses also suggested significant roles of socioeconomics, including governance on AMR rates in humans and animals.



Lancet Planet Health 2023;
7: e291–303

Department of Disease Control,
Faculty of Infectious & Tropical
Diseases (K Allel MSc, L Day MSc,
L Lin PhD, L Yakob DPhil),
Antimicrobial Resistance
Centre (K Allel, L Yakob), London
School of Hygiene & Tropical
Medicine, London, UK;
Institute for Global Health,
University College London,
London, UK (K Allel); The One
Health Trust, Washington DC,
USA (A Hamilton MSc,
R Laxminarayan PhD);
Laboratory of Data Discovery
for Health, Hong Kong Science
Park, Hong Kong Special
Administrative Region, China
(L Lin); The University of Hong
Kong, Hong Kong Special
Administrative Region, China
(L Lin); Centre for Clinical
Research, Faculty of Medicine,
The University of Queensland,
Herston, QLD, Australia
(L Furuya-Kanamori PhD);



Conclusions de l'article de Allel et al., 2023

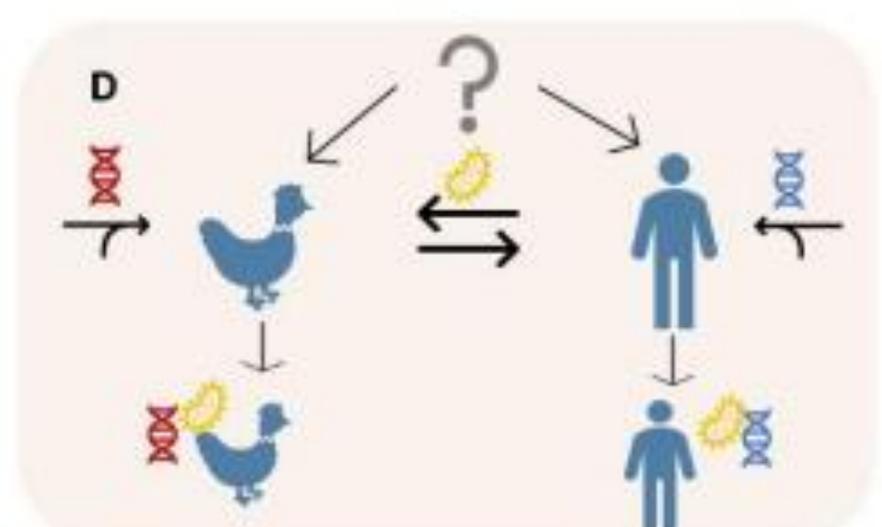
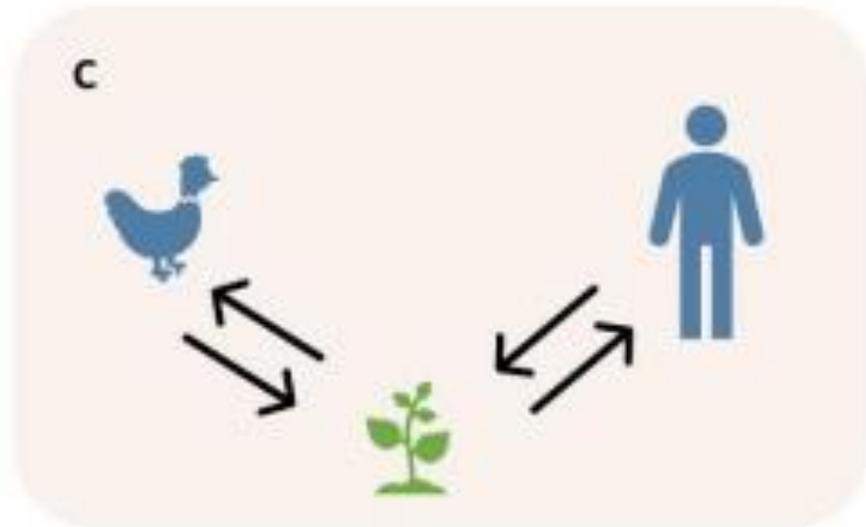
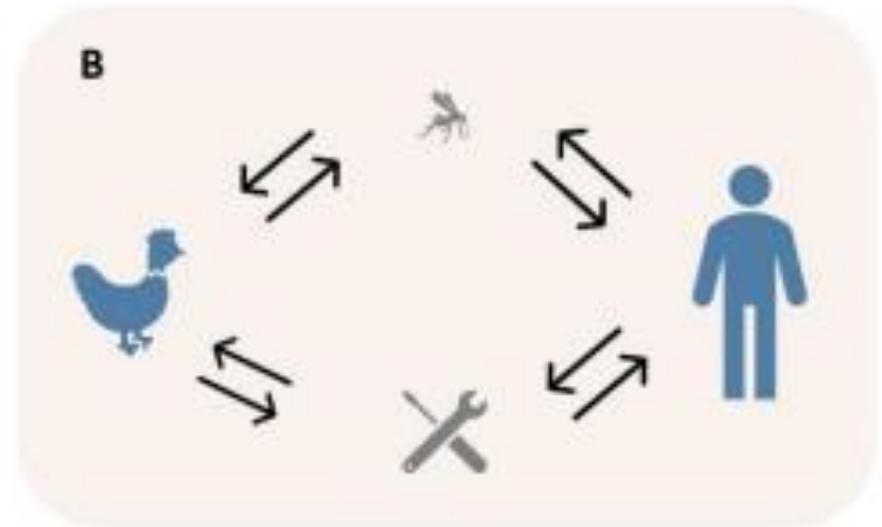
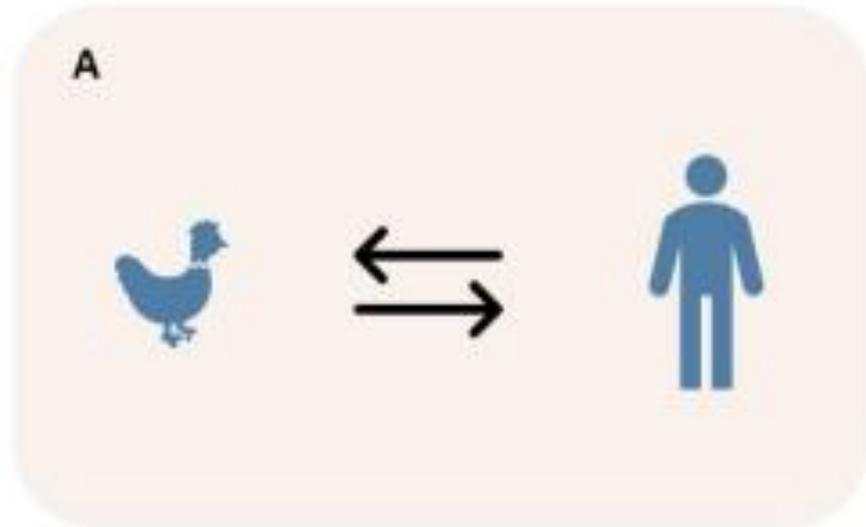
- Une plus grande consommation d'antibiotiques chez les animaux est associée à un taux accru de RAM chez les animaux producteurs d'aliments, et des taux plus élevés de consommation humaine d'antibiotiques augmentent le risque de RAM chez les humains.
- **Une relation bidirectionnelle mondiale** entre les humains et les animaux. Une plus grande consommation d'antibiotiques par les animaux est associée à un risque accru de RAM chez les agents pathogènes humains, tandis qu'une plus grande consommation humaine d'antibiotiques augmente le risque de RAM chez les animaux.
- Malgré les faibles niveaux enregistrés de consommation d'antibiotiques, les pays à revenu faible et intermédiaire, notamment en Asie (Bangladesh, Chine et Inde), ont les taux les plus élevés de RAM. La consommation d'antibiotiques pourrait être un facteur de risque secondaire à la propagation de la RAM dans certaines régions du monde.

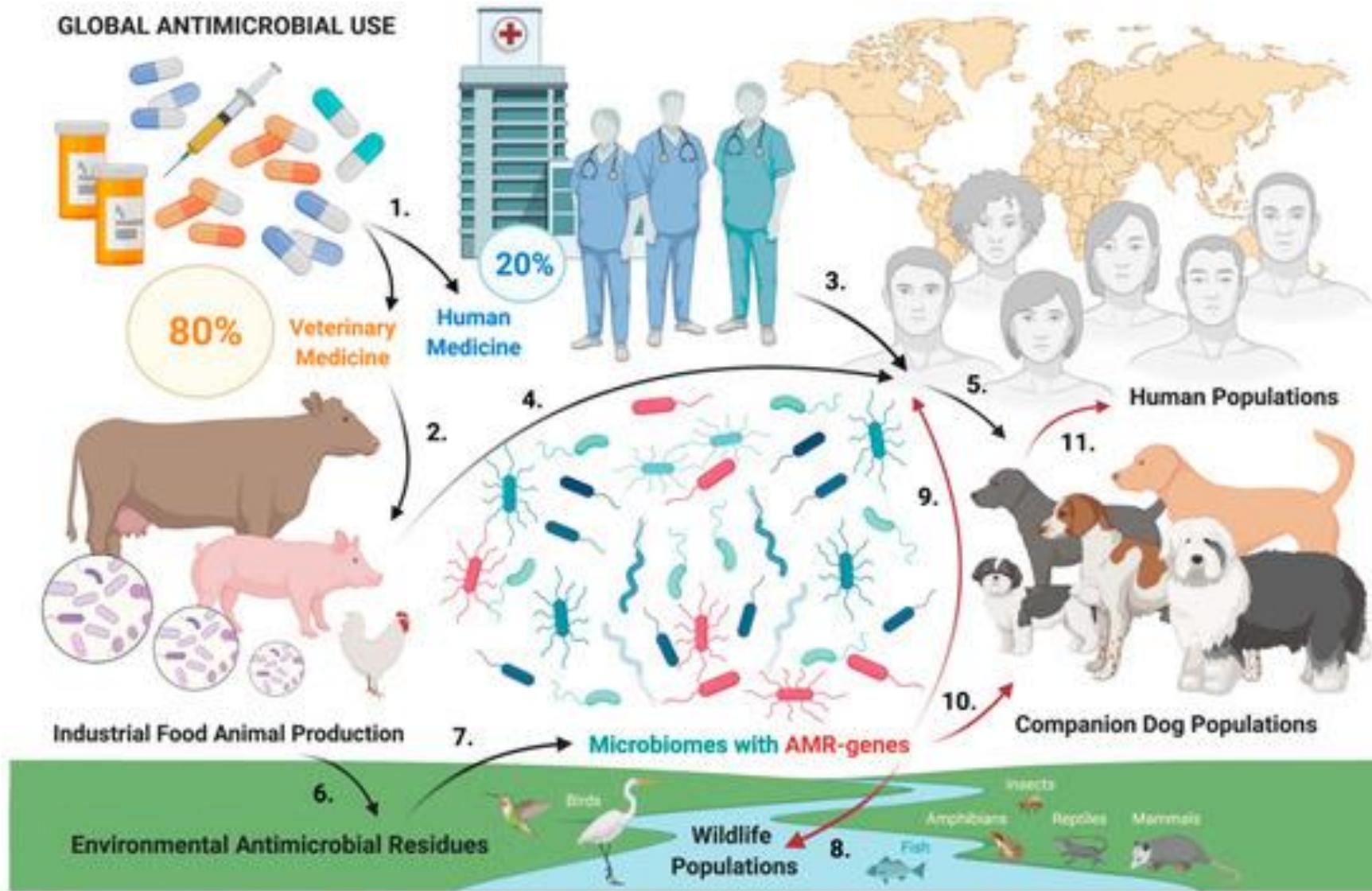


Conclusions de l'article de Allel et al., 2023

- Autres facteurs impliqués : **voies** d'administration, **durée** de l'utilisation des antimicrobiens, **contrôle** vétérinaire, **taille** du troupeau, et niveau de **biosécurité et d'assainissement**, et liens génétiques des gènes dans les bactéries

Voies de transmission de la résistance aux antimicrobiens





Melgarejo et al., 2022

The Urinary Resistome of Clinically Healthy Companion Dogs: Potential One Health Implications



Conclusion

- La transmission de la résistance aux antibiotiques est plus complexe que prévu
- Une diminution de l'AMU n'entraîne pas toujours une réduction de l'AMR
- Transfert homme-homme le plus souvent et rôle mineur des animaux sauf pour les personnes en contact direct avec les animaux
- Rôle différent des espèces animales, poulet moins important dans la transmission à l'homme + rôle du chien
- Facteurs socio-économiques (eau courante, biosécurité, revenus...) → Ne pas agir sur l'AMU seulement
- Variation selon les pays d'une même région
- Stratégies One Health





**ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.**