

QUEL RÔLE JOUE L'ENVIRONNEMENT DANS LA DIFFUSION DE LA RÉSISTANCE ?

Jean-Philippe LAVIGNE



Bacterial Virulence



Chronic Infections



CONFLITS D'INTERET

- Aucun à déclarer



EPC



HOMME

**ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER**

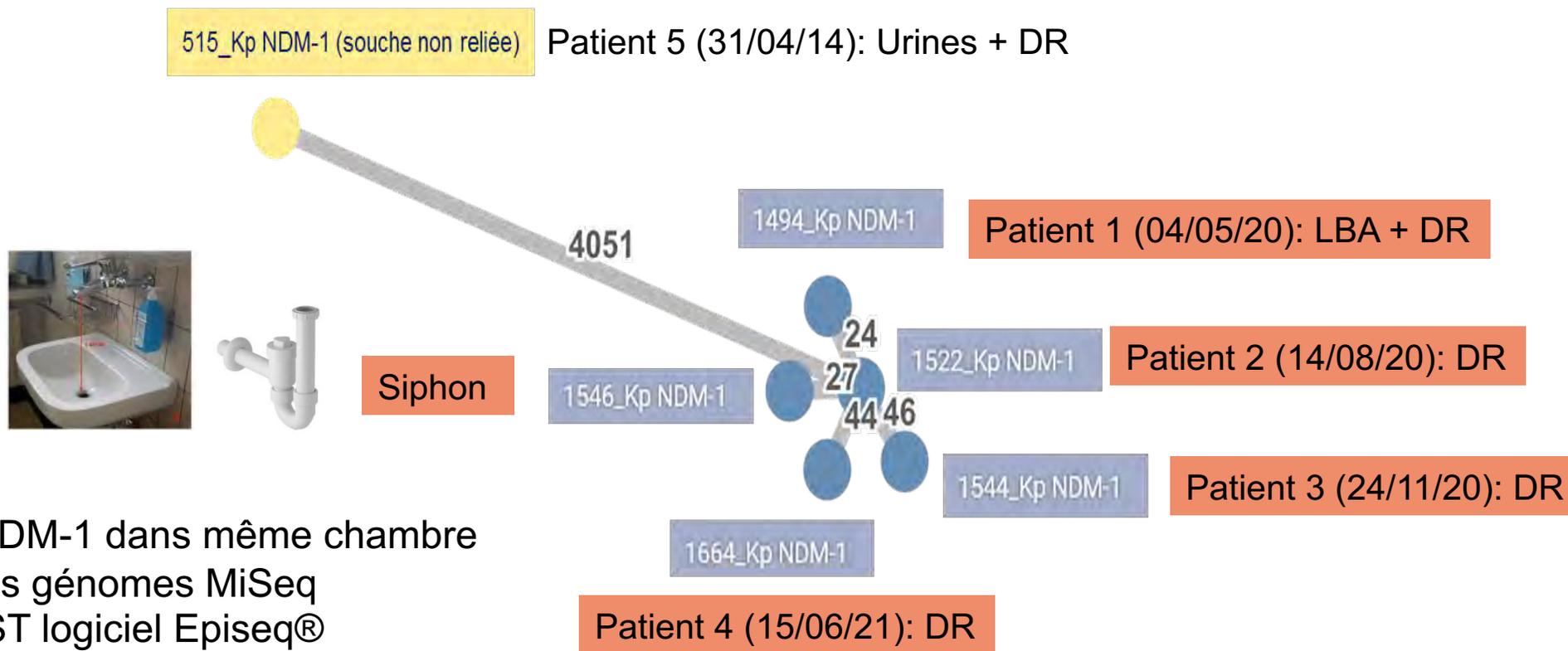
ANIMAUX

?

ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER

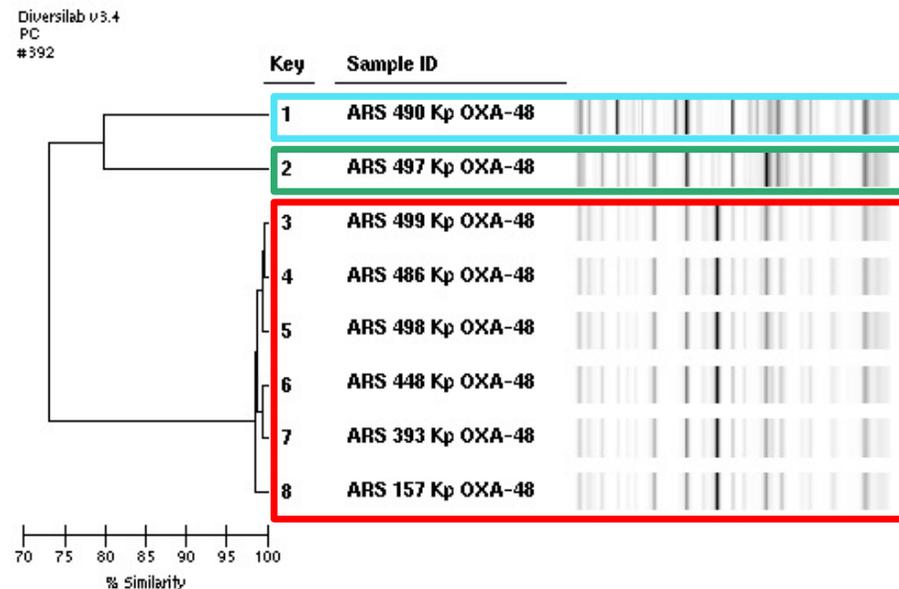


CONSTATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER



CONSTATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER

- Persistance d'une même BHRé (*K. pneumoniae* OXA-48) 20 mois après dans un siphon et dans le matelas dans une même chambre (Pantel et al., Am J Infect Control 2016)



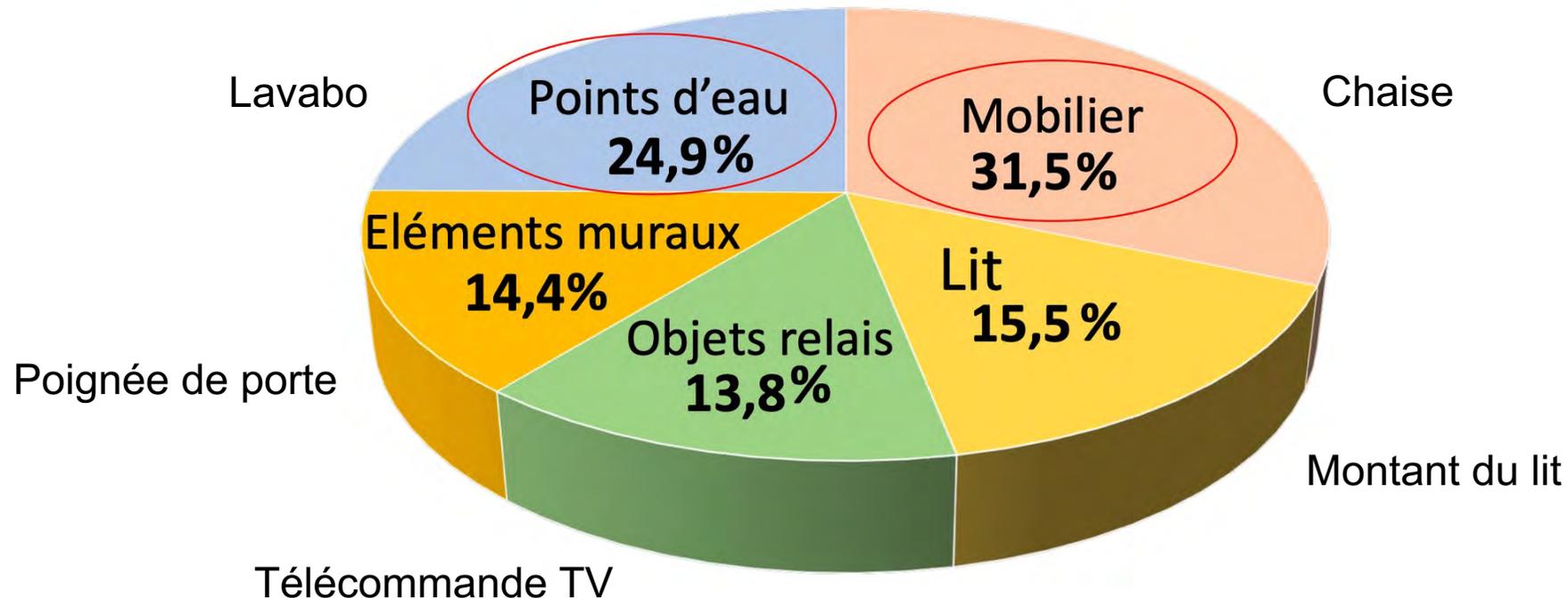
- Environnement hospitalier = réservoir/relai de transmission de BHRé (Clarivet et al., EuroSurveill 2016)



CONSTATATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER

- Etude CHU Montpellier (S. Baranovsky et coll., Congrès SF2H 2018)

Taux de contamination des surfaces par la même espèce bactérienne présente chez un patient (colonisation ou infection)



CONSTATATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER

- Dissémination des BHRé a un impact négatif sur la Santé des patients : infections associées aux soins (Walsh et al., Lancet Infect Dis 2011)
- Prévalence des BHRé est plus élevée :
 - dans les réanimations
 - et les services de longs séjours
- Transmission croisée et règles d'hygiène pas toujours respectées (Lerner et al., J Clin Microbiol 2012) → Respect de PS et PCC (Che et al., Open Forum Infect Dis 2019)



EPC



HOMME

**ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER**

ANIMAUX



ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER



EPC



HOMME

ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER

ANIMAUX



?

ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER



CONSTATIONS DANS L'EAU

- **Etude USA sur 7 stations d'épurations** (Hoelle et al., J Water Health 2019) :
 - 20% *E. coli* Carba-R appartenant à des ST responsables d'infections extra-intestinales
 - Présence de *blaVIM* et *blaKPC*
- Etude multicentrique dans 6 Etats des **USA sur les eaux potables de robinets de la ville et de particuliers**: 6.4% de BHRe avec *blaOXA-48* (Tanner et al., Sci Rep 2019)

➔ **Eau potable = Réservoir de BHRe en communautaire**



CONSTATIONS DANS L'EAU

- **Etude dans des eaux de rivières:**

- 1/ *K. pneumoniae* VIM-1 isolée en Espagne (Piedra-Carrasco et al., PLoS One 2017), Suisse (Zurfluh et al., Appl Environ Microbiol 2013) et Suède (Khan et al., EJCMI 2018)
- 2/ Etude en Autriche : Présence de *K. pneumoniae* CARBA-R génétiquement identiques à des souches cliniques des hôpitaux environnants (Lepuschitz et al., Sci Total Environ 2019)

- **Etude en Egypte sur de l'eau utilisée en agriculture et aquaculture:** Présence de BHRs productrices de *blaKPC* seule ou associée *blaCTX-M-15*, *blaSHV*, *blaTEM*, et *blaPER-1* (Hamza et al., ARIC 2020)

- **Eaux d'irrigations et d'arrosage USA:**

- source de contamination des produits agricoles et des consommateurs de produits crus (Adegoke et al., Ann Microbiol 2020)



= Rôle des eaux de surface dans la dissémination des BHRs



EPC



HOMME

**ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER**

ANIMAUX



**ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER**



EPC



HOMME

ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER

ANIMAUX

?



ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER



BHRe ET ANIMAUX DE COMPAGNIE



A RETENIR: Pas de traitement des animaux par les carbapénèmes +++

MAIS utilisation connue dans le traitement d'UTI des chiens et chevaux notamment UK (Gibson et al., J Veter Intern Med 2008)

- Donc **Contamination** par **contact direct** avec un hôte colonisé ou l'**environnement** :
 - Transmission homme-chien par les mains de *K. pneumoniae* OXA-48 (Stolle et al., JAC 2013) ou NDM-5 (Grönthal et al., EuroSurv 2018)
 - *bla*NDM-1 et *bla*OXA-48 isolés chez des chats, chiens et chevaux domestiques USA (Rubin et al., Vet Microbiol 2014), Allemagne (Stolle et al., JAC 2013), UK (Reynolds et al., JAC 2019) et en Suisse (Köck et al., CMI 2018)
- Possibilité de **transmission interfamiliale** à partir des animaux de compagnies et **persistance** du portage (Johnson et al., JCM 2008)
 - = **Réservoirs de BHRe chez les animaux de compagnie** (Adams et al., Zoonoses Public Health 2018)



BHRe ET ANIMAUX D'ELEVAGE

▪ Elevages de cochons:

- USA: Présence de BHRe dans les fécès = *E. coli* et *P. mirabilis* avec *blaIMP-27* (Mollenkopf et al., AAC 2016)
- Croatie : Présence d'*A. baumannii* porteuses de *blaOXA-23* dans du fumier (Hrenovic et al., Microb Drug Resist 2019)



▪ Elevages de bovins:

- USA: Présence de *blaKPC-2* dans les fécès (Vikram et al., Foodborne Pathog Dis 2018)



▪ Elevage de volailles:

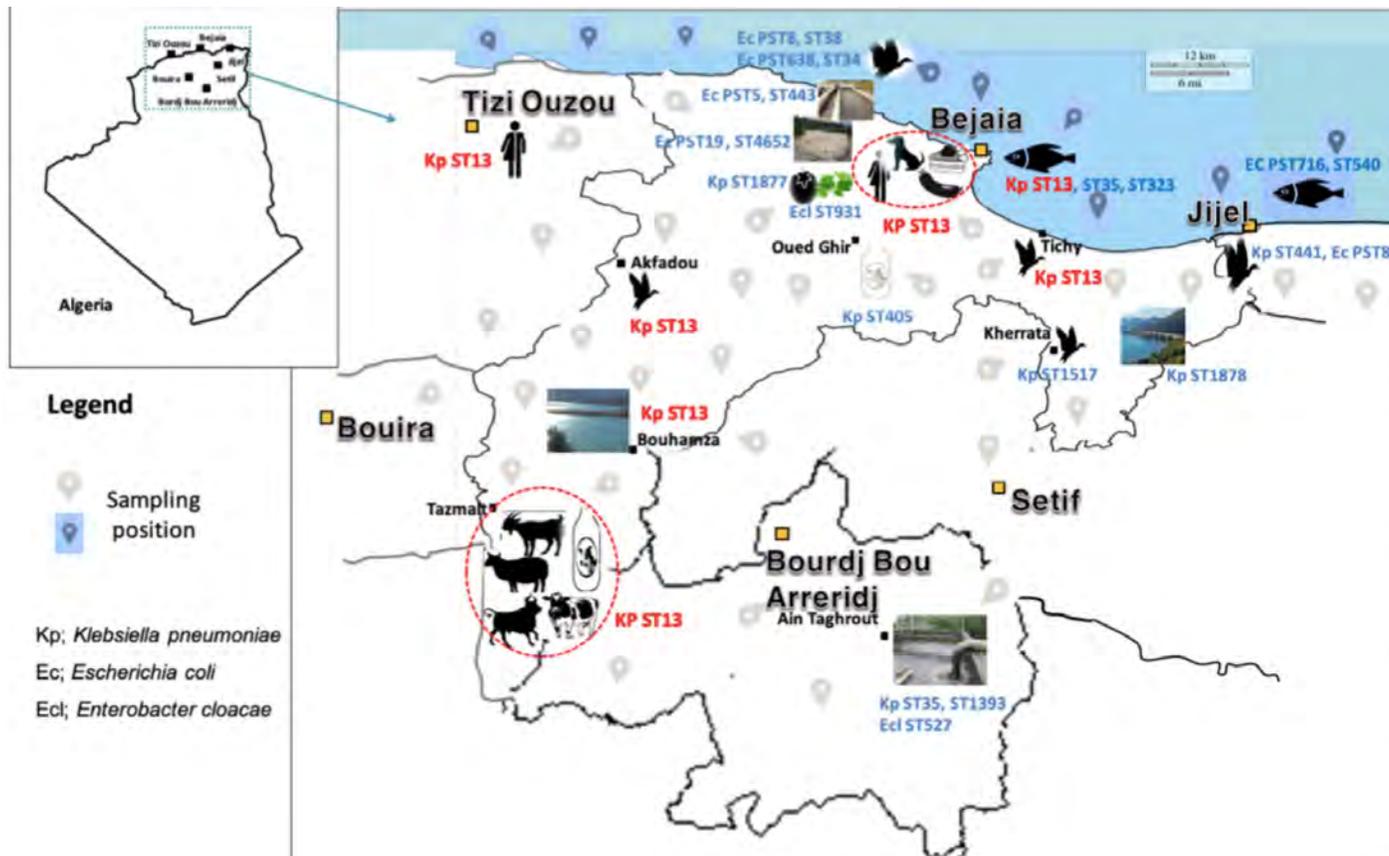
- Chine: Présence d'*E. coli* ST156 NDM-5 (Tang et al., BMC Microbiol 2019)



= Réservoirs de BHRe dans les animaux d'élevage avec possible dissémination dans la chaîne alimentaire à partir de fumier d'animaux d'élevage



CARAPENEMASES ET FAUNE SAUVAGE



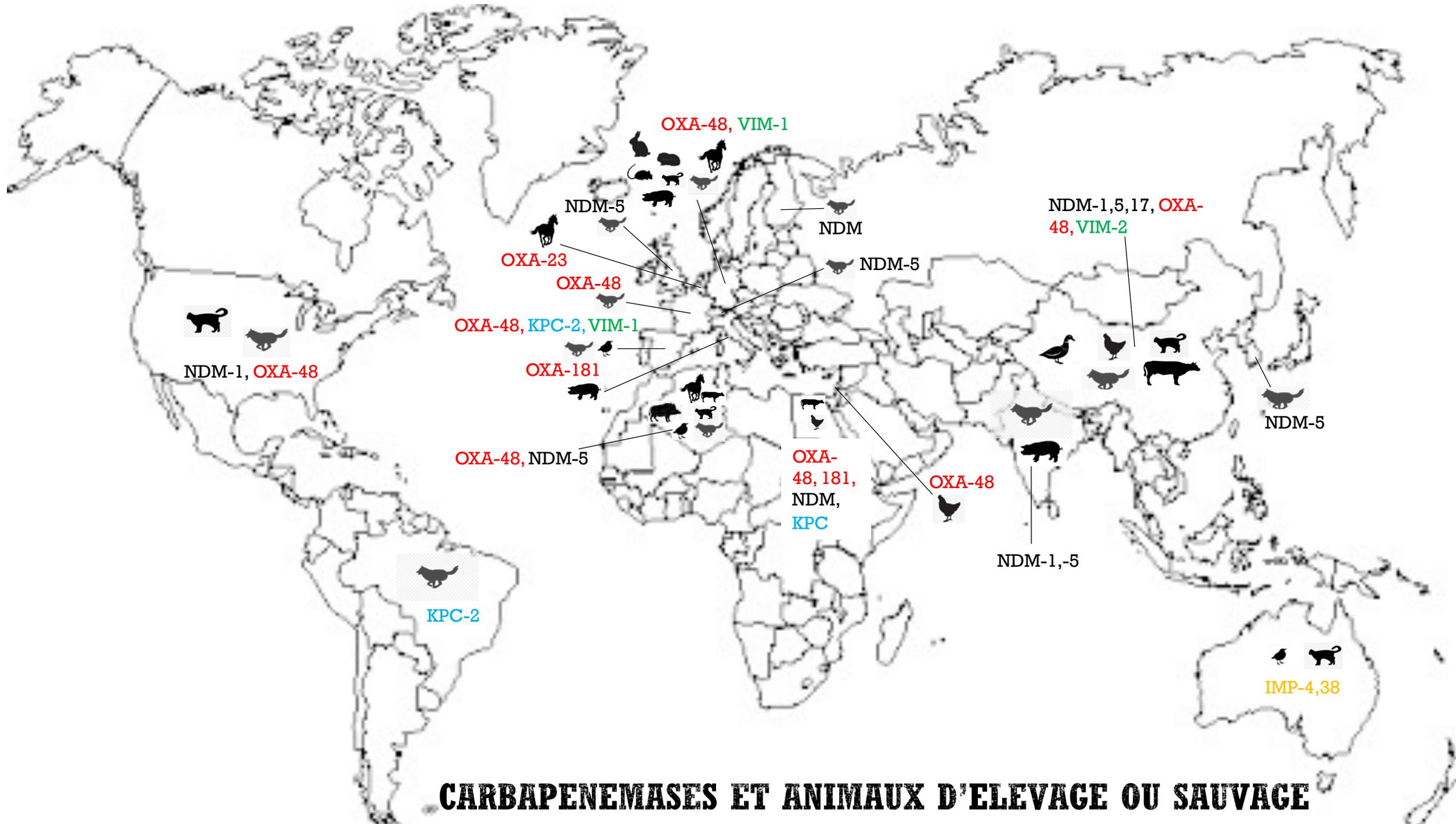
6 provinces d'Algérie
2015-2017

2.4% d'entérobactéries OXA-48
Dissémination *K. pneumoniae* ST13:

- Hommes
- Animaux de compagnie
- Animaux d'élevage
- Animaux sauvages (oiseaux migrateurs, poissons...)
- Eaux

Plasmide pOXA-48a





CARBAPENEMASES ET ANIMAUX D'ELEVAGE OU SAUVAGE

EPC



HOMME

ENVIRONNEMENT
HOSPITALIER

ANIMAUX



ENVIRONNEMENT
EXTRA-HOSPITALIER



**L'ENVIRONNEMENT EST
UN VECTEUR DE LA
DISSÉMINATION DES
BHRE**



MECANISMES DE LA DISSEMINATION

(1) Résidus d'Antibiotiques: Carbapénèmes non totalement métabolisés dans les organismes

= résidus dans les excréta

= résidus dans les eaux usées

= Pression de sélection

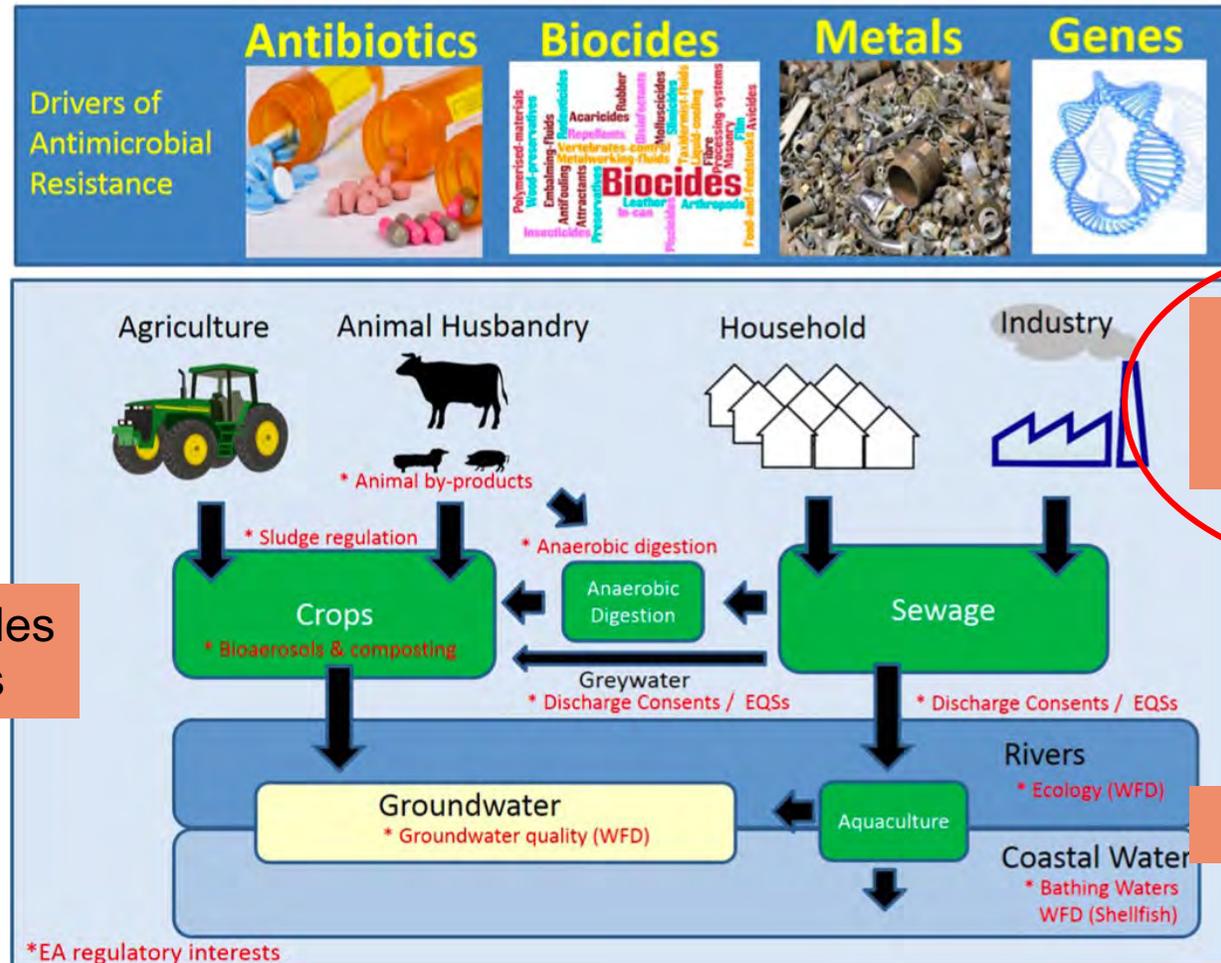
= sélection de pathogènes dans les sources d'eaux souterraines et de surface

(2) Réservoir de gènes de R + transfert horizontal de gènes de R dans différents organismes

(3) Conditions favorables à la persistance des marqueurs de R dans des pathogènes humains



TROIS VOIES PRINCIPALES PARTICIPANT A LA PRESENCE DE LA RÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT



Epandage de fumiers des animaux et de boues

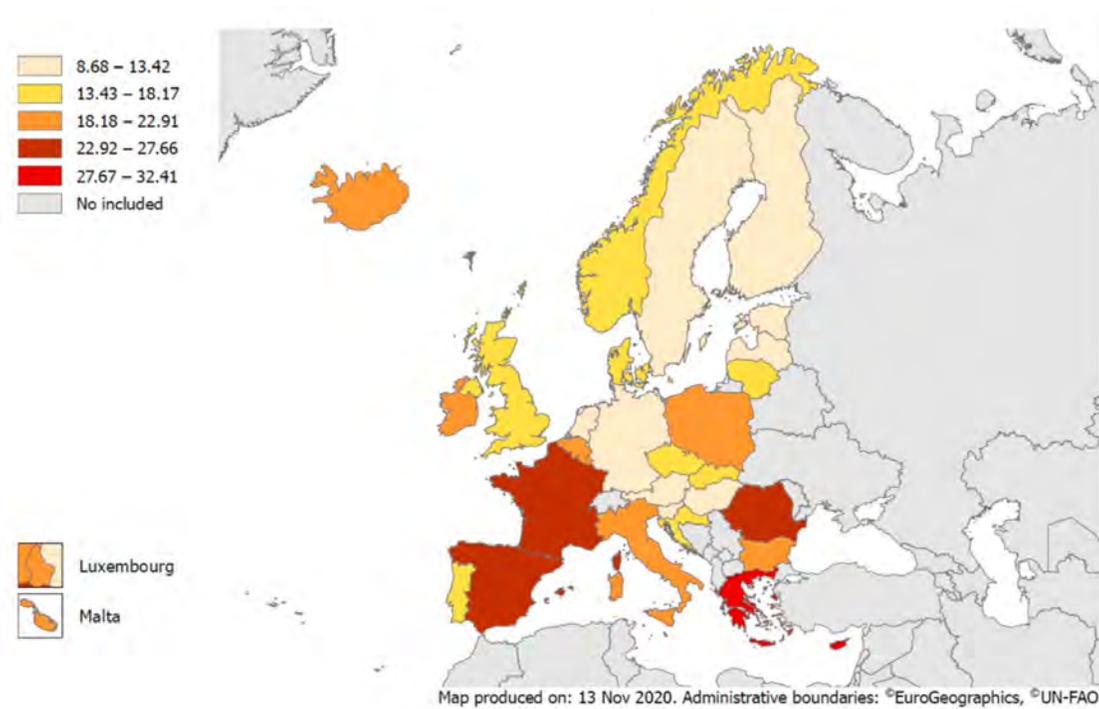
Eaux usées des villes et des industries

Aquaculture

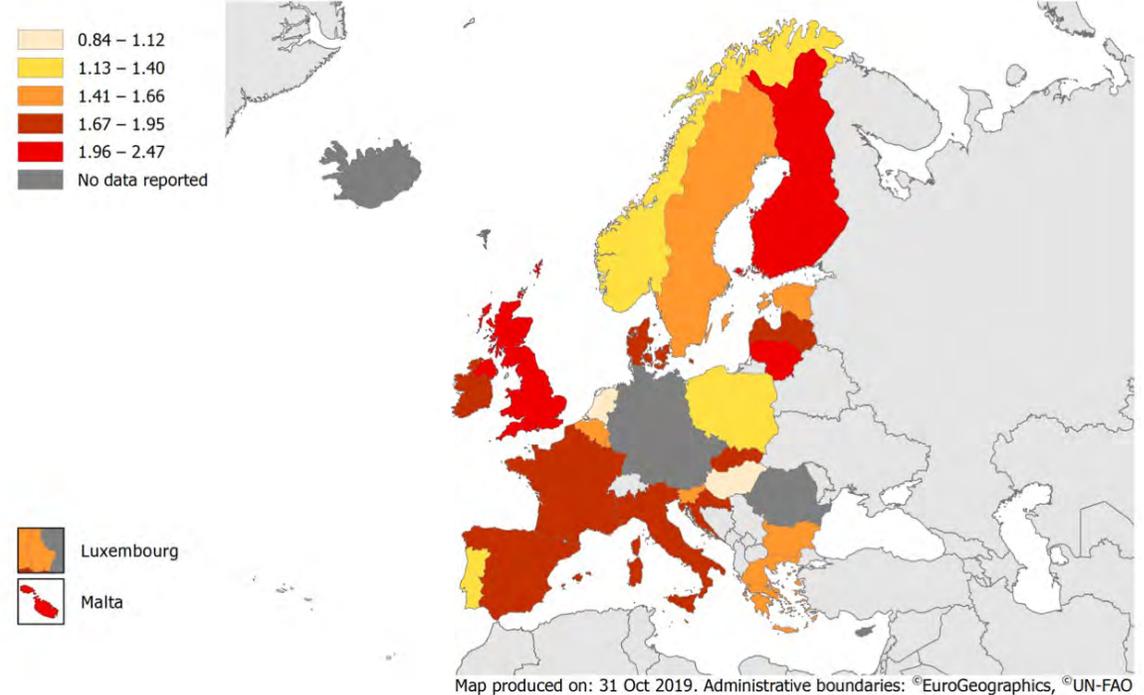


ROLE DU MÉSUSAGE DES ATB CHEZ L'HOMME

Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2019 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)

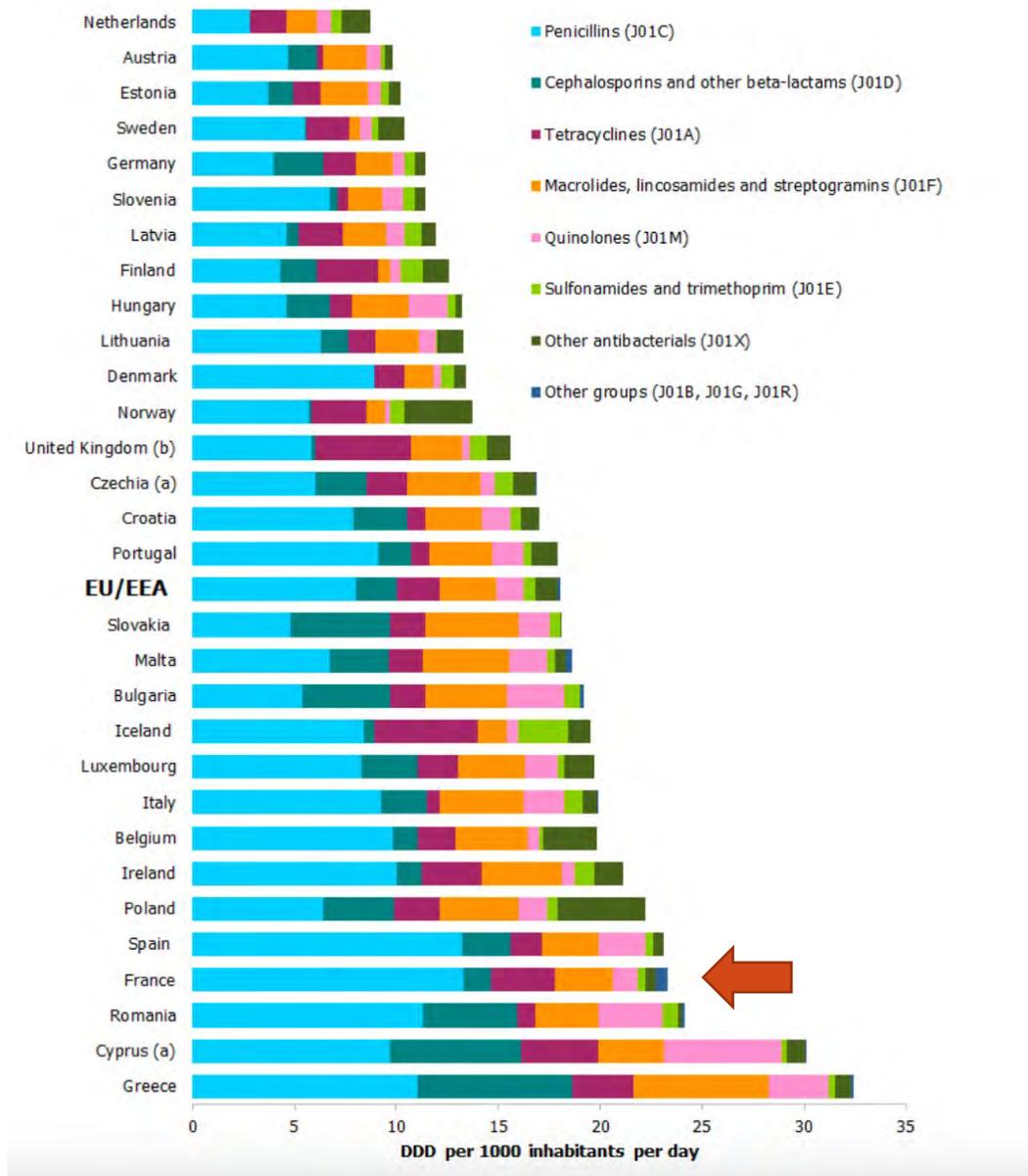


En ville

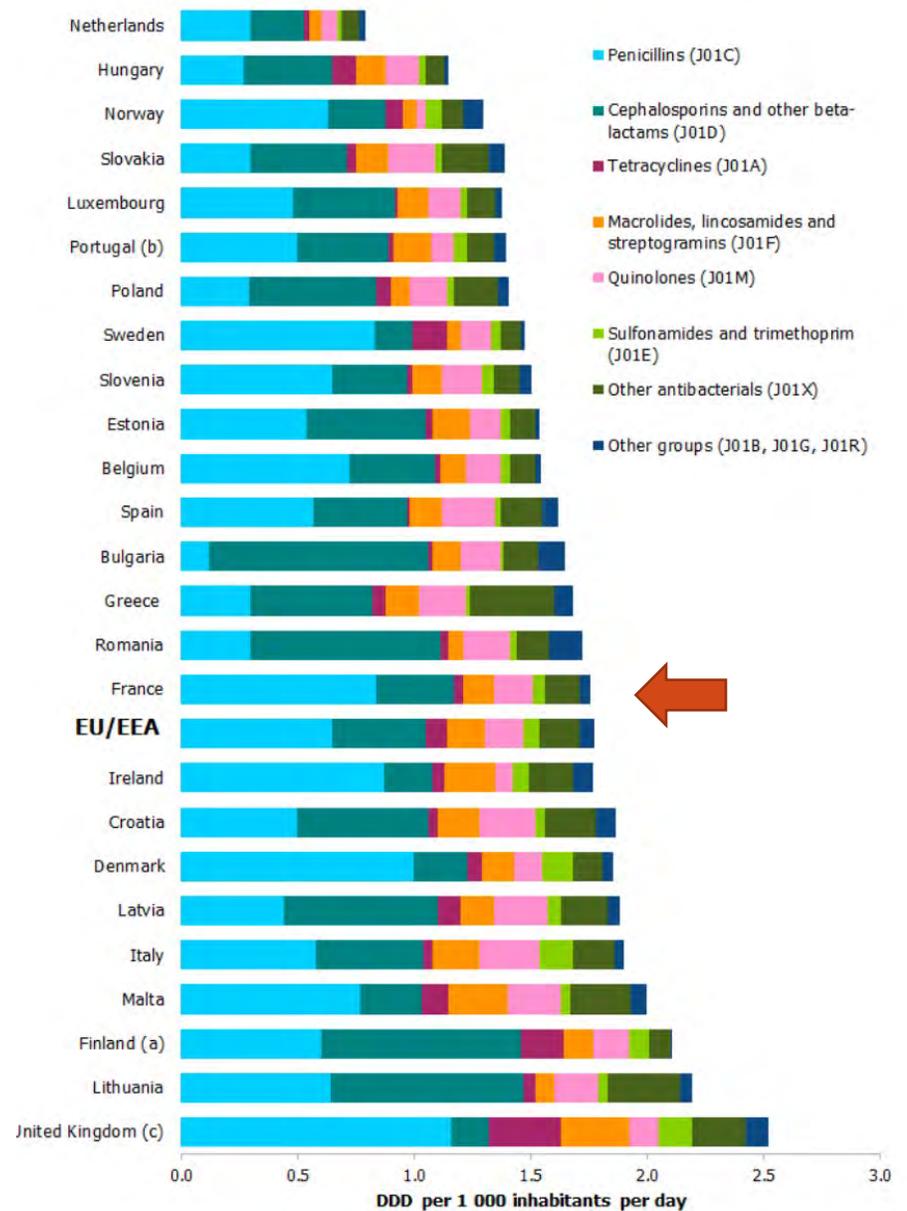


A l'hôpital





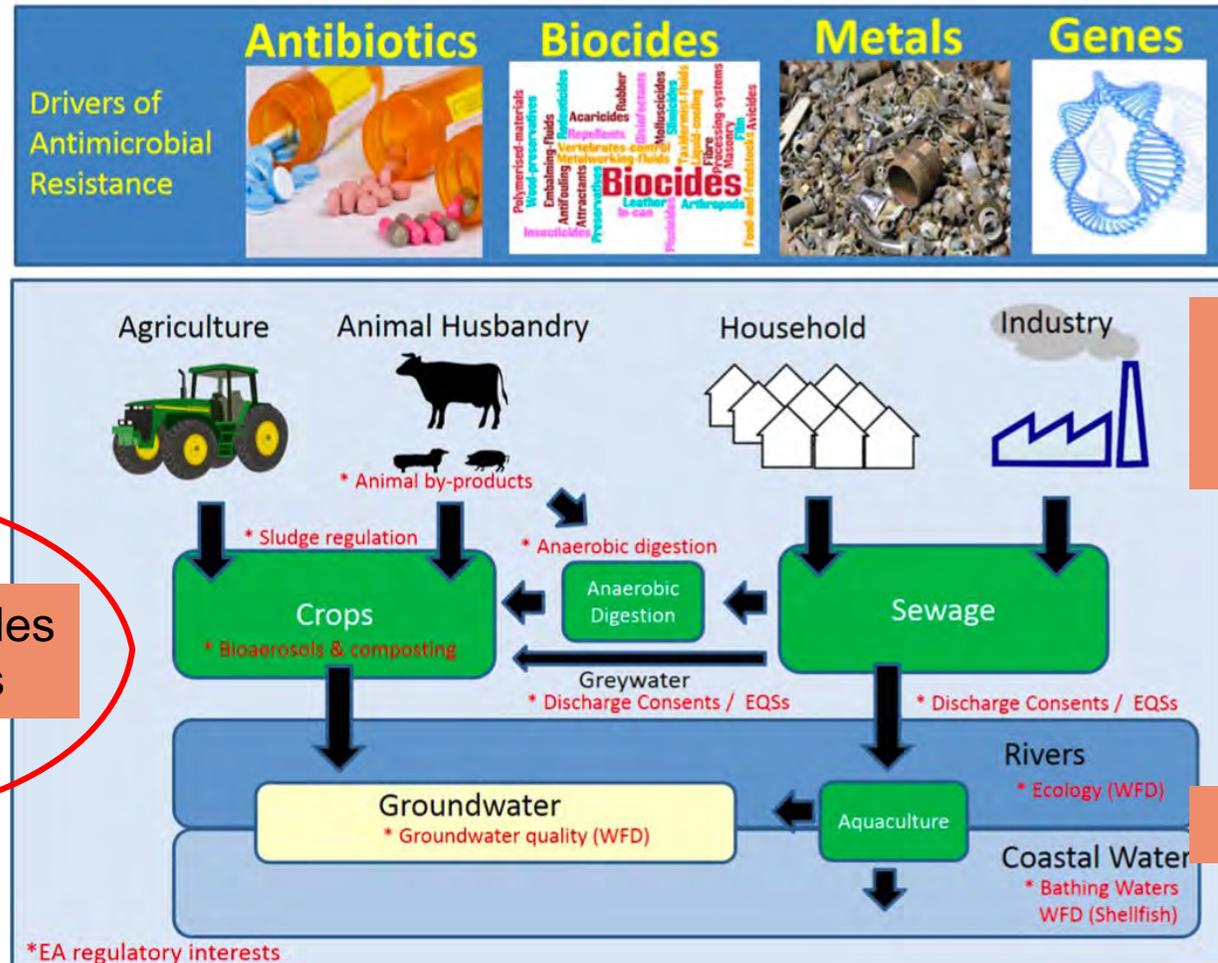
En ville



A l'hôpital



TROIS VOIES PRINCIPALES PARTICIPANT A LA PRESENCE DE LA RÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT



Epandage de fumiers des animaux et de boues

Eaux usées des villes et des industries

Aquaculture



ROLE DU MESUSAGE DES ATB CHEZ LES ANIMAUX

- The State of the World's Antibiotics 2015: **2/3 des antibiotiques** utilisés chaque année dans le Monde (65,000 à 100,000 tons) sont utilisés dans les **élevages d'animaux** (Gelband et al., 2015)



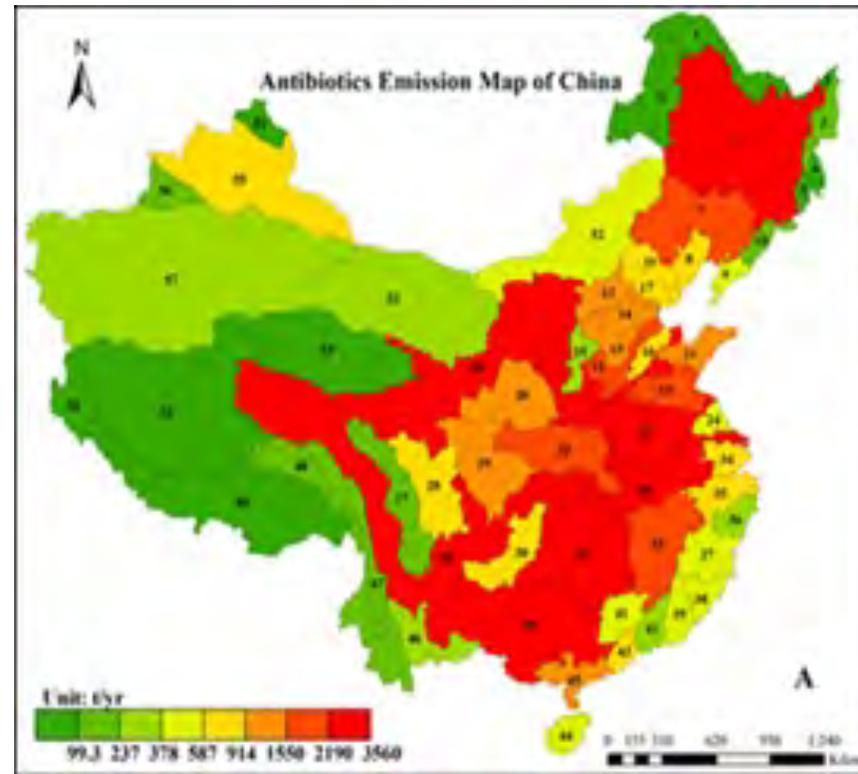
DONNÉES MONDIALES DE CONSOMMATION

Table 2. Total Usages of All Antibiotics in China and Other Developed Countries

country	year	usage (tons)			DID ^a	ref
		total	human	animals		
China	2013	162000	77760	84240	157	this study
UK	2013	1060	641	420	27.4	56, 57
USA	2011/2012	17900	3290	14600	28.8	58, 59
Canada	2011	<i>b</i>	251	<i>b</i>	20.4	60
Europe	2003	<i>b</i>	3440	<i>b</i>	20.1	32



POLLUTION ANTIBIOTIQUES DES EAUX



ROLE DU MESUSAGE DES ATB CHEZ LES ANIMAUX

- The State of the World's Antibiotics 2015: **2/3 des antibiotiques** utilisés chaque année dans le Monde (65,000 à 100,000 tons) sont utilisés dans les **élevages d'animaux** (Gelband et al., 2015)
- Parmi les **pays européens** : Italie (301.6 mg/kg de biomasse (ou PCU), Espagne (317.1 mg/PCU), et Chypre (425.8 mg/PCU) (European Medicines Agency, 2015).
- **Antibiotiques les plus prescrits**: tétracycline (6-56%) et pénicillines (11-61% du total des ATB vendus dans chaque pays pour les animaux d'élevage) (European Medicines Agency, 2015).

Tétracycline + Pénicillines + Sulfonamides = 71% des ATB prescrits dans les 26 pays européens

L'utilisation d'antibiotiques (à des fins de croissance des animaux) a été interdite en Europe et est en déclin aux USA



ROLE DU MESUSAGE DES ATB CHEZ LES ANIMAUX

- **Consommation des ATB par les animaux:** 30 à 90% libérés dans le fumier et les urines (Sarmah et al., 2006; Berendsen et al., 2015)
- Etude sur les selles de **20 exploitations porcines et 20 exploitations bovines** aux Pays-Bas (Berendsen et al., 2015):
 - Présence d'antibiotiques dans les excréments de porcs: 55 à 80%
 - Présence d'antibiotiques dans les excréments de bovins: 75 à 95%
 - Antibiotiques identifiés: oxytétracycline, doxycycline, et sulfadiazine
 - >1/3 des selles contenaient plus d'un ATB

Difficultés pour contrôler la multirésistance en milieu vétérinaire (Liu et al., 2016):

- Persistance et élimination des médicaments dans l'environnement (urines et selles)
- Sélection de BMR dans l'environnement
- Transmission des BMR dans l'environnement

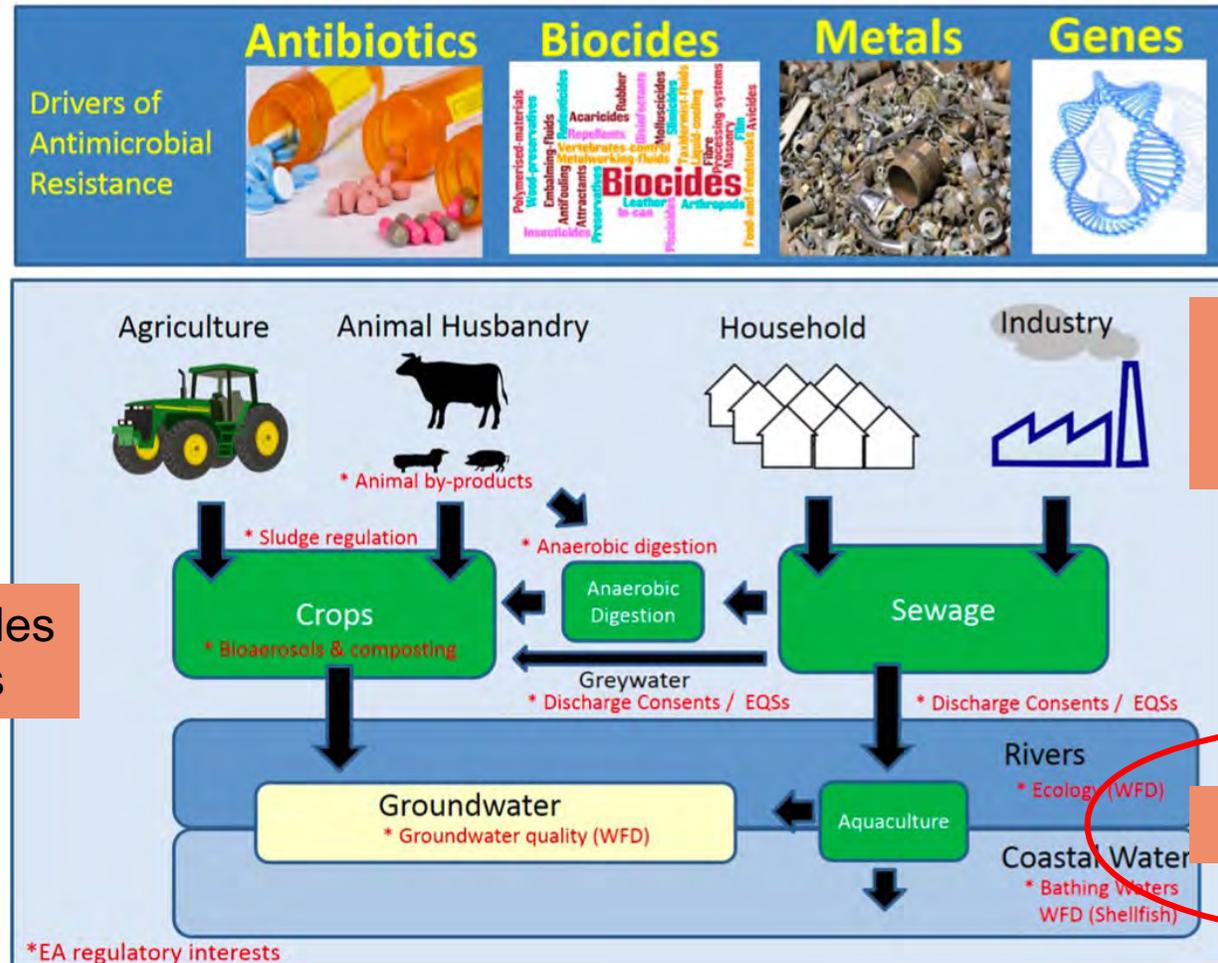


ROLE DE LA PRESENCE DES ATB DANS LES EPANDAGES DE FUMIER ET BOUES

- **ATB les plus fréquemment détectés dans les boues =**
 - Les moins solubles dans l'eau
 - norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, triméthoprime, sulfaméthoxazole, et doxycycline (McClellan and Halden, 2010; Clarke and Smith, 2011)
- **Concentration** des ATB dans boues et fumier **varie** (Hörsing et al., 2011; Chen et al., 2013; Li et al., 2013) :
 - Origine de l'affluent
 - Conditions de traitement
 - Propriétés de partage des antibiotiques
 - Conditions environnementales



TROIS VOIES PRINCIPALES PARTICIPANT A LA PRESENCE DE LA RÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT



Epandage de fumiers des animaux et de boues

Eaux usées des villes et des industries

Aquaculture



ANTIBIORÉSISTANCE ET AQUACULTURE

- Utilisation **vétérinaire d'ATB en aquaculture** :
 - Prévention et traitement des infections bactériennes chez les poissons et les invertébrés (Cabello et al., 2013)
 - Cependant dans les pays en voie de développement: utilisation abusive dans les élevages de poissons (Cabello, 2006)
 - Augmentation de la présence des ATB, libération dans l'environnement et sélection de gènes de R
- Phénomène **d'accumulation et d'exposition chronique** dans les rivières, fleuves, côtes... (Samuelsen et al., 1992)
- Propagation des BMR dans et depuis les sédiments (Sandaa et al., 1992)



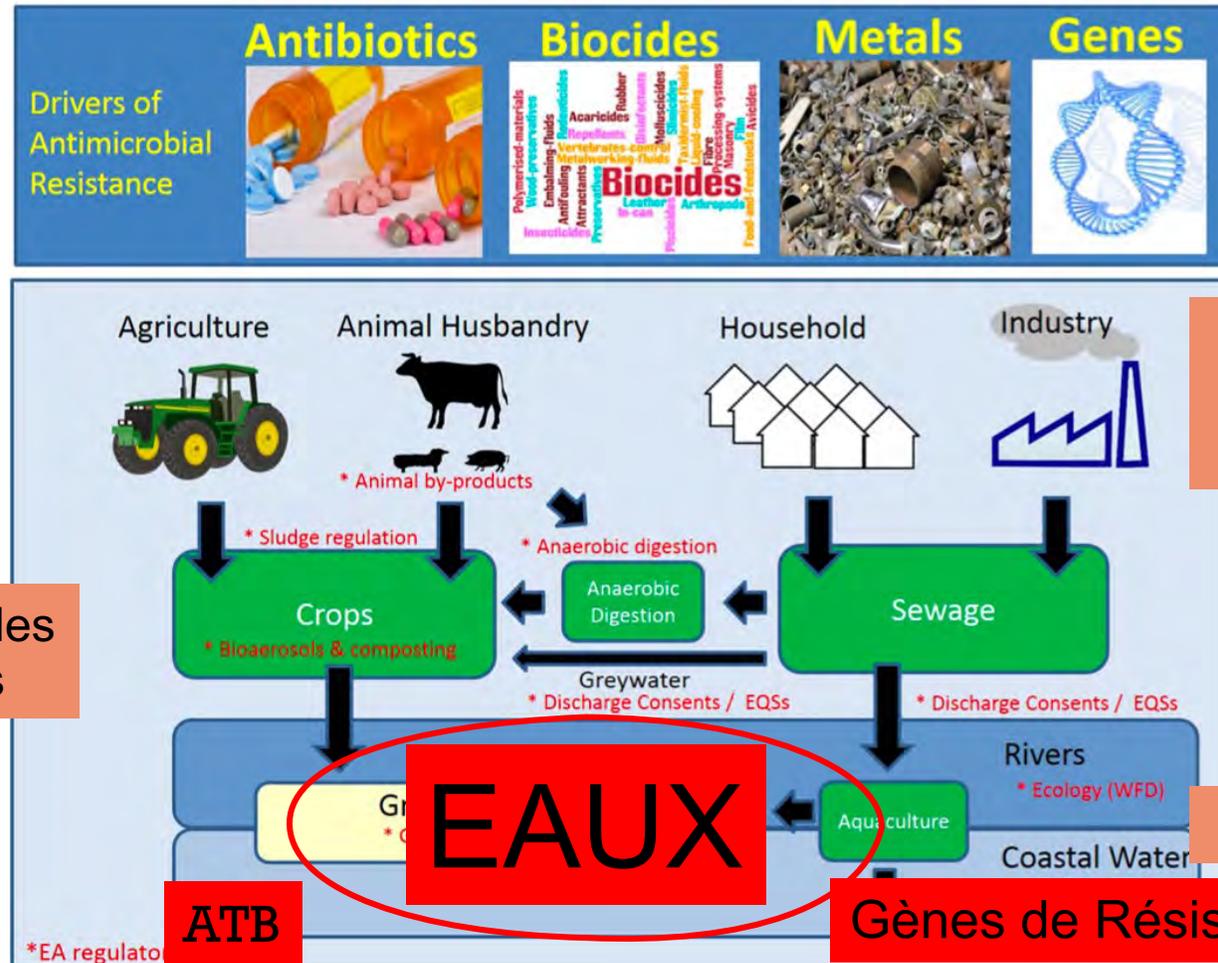
EXEMPLE: ÉLEVAGE DES SAUMONS

- **Autorisations** d'utilisation d'ATB en aquaculture (Cabello et al., 2013):
 - Canada, Norvège et Etats-Unis: oxytétracycline
 - Canada et Norvège: florfénicol
 - Norvège: quinolones
- **Quantité d'antibiotiques utilisée** par pays peut varier jusqu'à 175 fois pour 1 tonne de saumon (par exemple, 0,008 à 1,4 kg d'antimicrobien) (Cabello et al., 2013).
- L'antibiotique le plus abondant (en masse) utilisé en Norvège pour la production de saumon (821 997 MT en 2007)= acide oxolinique (681 kg en 2008), suivi florfénicol (166 kg), et oxytétracycline (23 kg) (Burridge et al., 2010)

Donc Augmentation de la R aux ATB chez les bactéries pathogènes des poissons +
Transfert des déterminants de la R dans la communauté microbienne au sein des
sédiments = Sélection de la R dans le microbiome des poissons et l'environnement
(DePaola et al., 1988; Guardabassi et al., 2000; Schmidt et al., 2000, 2001).



CONSEQUENCES ENVIRONNEMENTALES



Eaux usées des villes et des industries

Epanchage de fumiers des animaux et de boues

Aquaculture

Gènes de Résistance

ATB



CONTAMINATION DES EAUX USES PAR LES ATB



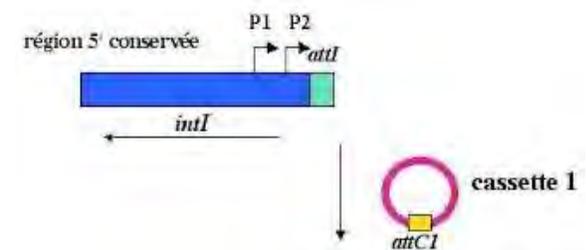
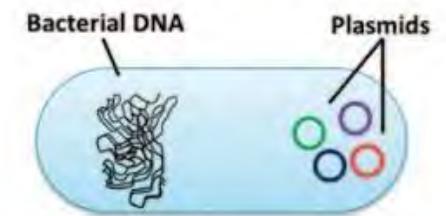
- **Antibiotiques excrétés par les hommes contaminent les STEPs** par:
 - (1) biodégradation (Chen et al., 2015);
 - (2) absorption dans les boues des stations d'épuration (Li and Zhang, 2010; Ahmed et al., 2015);
 - (3) sortie dans l'effluent (Rivera-Utrilla et al., 2013; Luo et al., 2014)
- **La persistance des ATB** dans les STEPs est fonction de :
 - (1) la composition des affluents (industries, villes) (Gardner et al., 2013; Larsson, 2014);
 - (2) la salinité;
 - (3) la température;
 - (4) la nature de la station d'épuration;
 - (5) le temps de rétention hydraulique



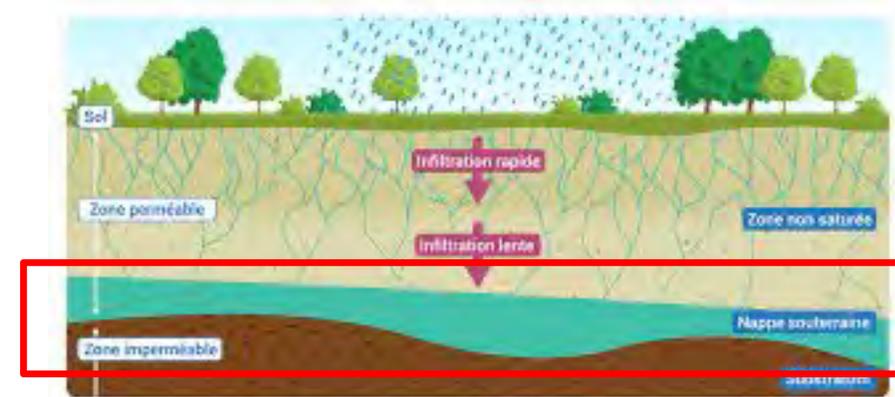
CONTAMINATION DES EAUX PAR DE GENES DE RESISTANCE

Éléments génétiques mobiles

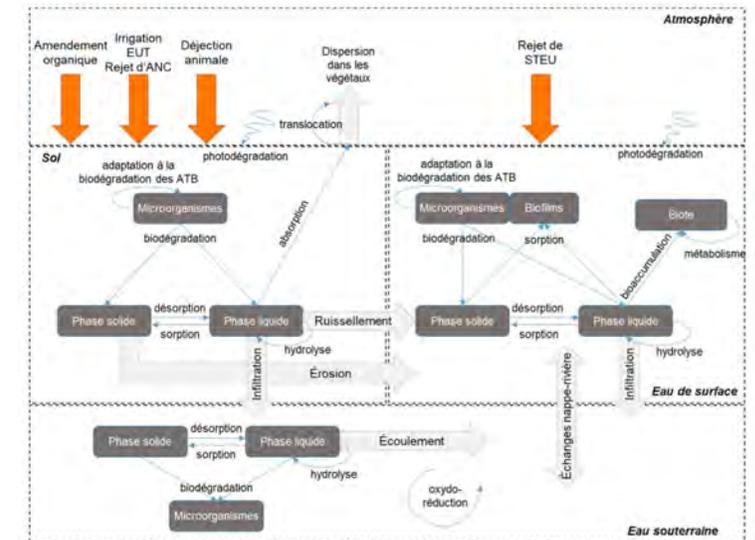
- Présence de gènes de R dans les eaux usées provenant du TD des hommes (Hu et al., 2013; Chang et al., 2015; Newton et al., 2015)
- Dans les stations d'épuration:
 - Présence de gènes de R
 - Conditions favorables à la persistance des éléments génétiques mobiles
 - Création de nouvelles combinaisons de R par échange horizontal ou assemblages génomiques (Szczepanowski et al., 2005; Xu et al., 2015; Zhang and Zhang, 2011)
- Présence intégrons de classe 1 dans les effluents hospitaliers, les stations de traitement des eaux urbains et les rivières



CONTAMINATION DES EAUX SOUTERRAINES



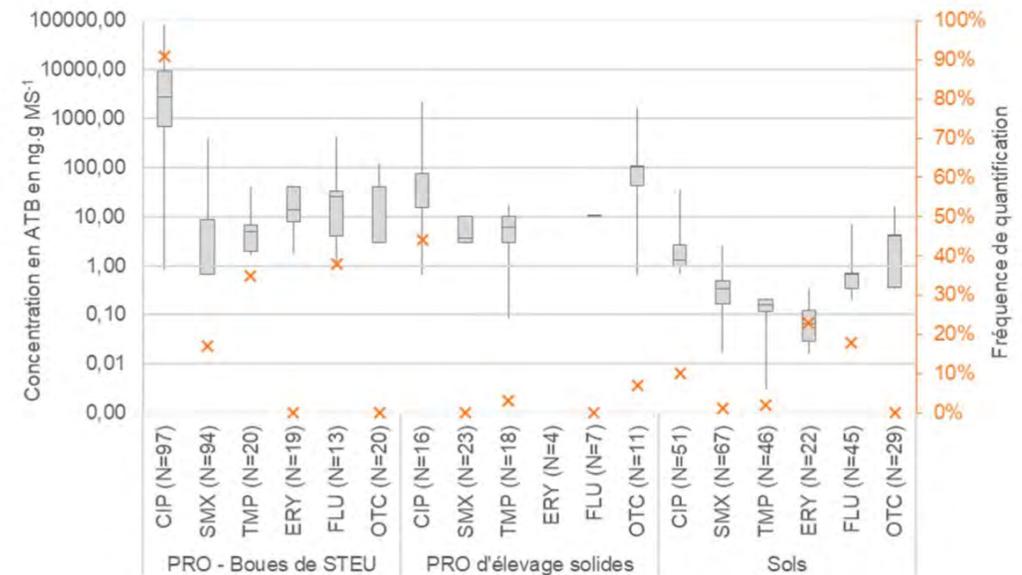
- Contamination par les **ATB utilisés chez les hommes**:
 - Pénétration dans les eaux souterraines lors des précipitations, de l'irrigation, etc (Hirsch et al., 1999; Hu et al., 2010; Sui et al., 2015).
 - Etude européenne des eaux souterraines: Présence de sulfonamide dans 24% des échantillons avec concentration maximale à 38 ng/L, et en moyenne 2 ng/L (Loos et al., 2010)
- Contamination par les **ATB utilisés chez les animaux** (Bartelt-Hunt et al., 2011):
 - Infiltration des eaux souterraines par les ATB utilisés dans les élevages
- **Conséquence de l'infiltration des ATB**:
 - Rôle des ATB sur la dépuración des eaux: sulfaméthazine et chlortétracycline inhibent la croissance et la dénitrification du nitrate présent, augmentant le risque de pollution par les nitrates (Ahmad et al., 2014)



CONTAMINATION DES SOLS

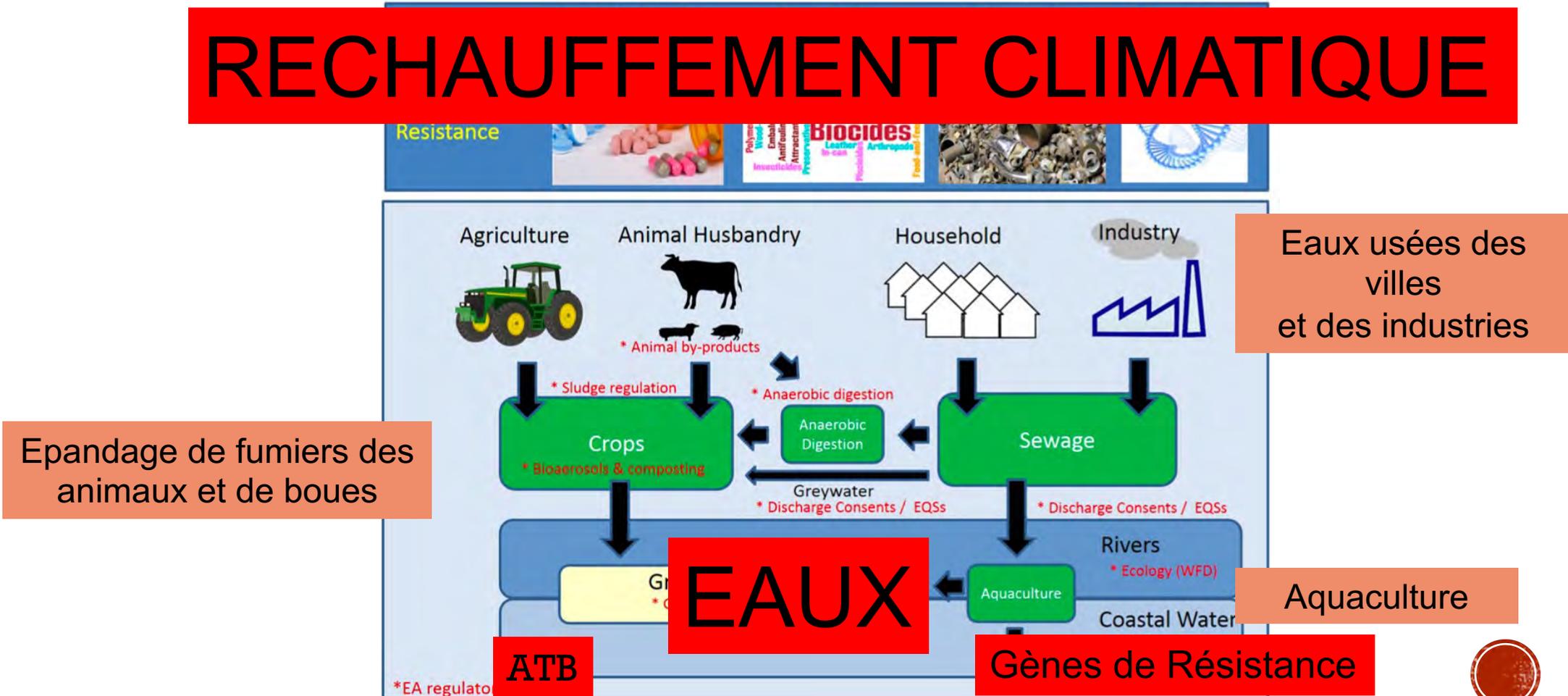


- Très nombreuses bactéries dans le sol
- Rejet ATB et gènes de R = modification de la microflore bactérienne du sol (Exposome)
- Mais: Très faibles concentrations ATBs

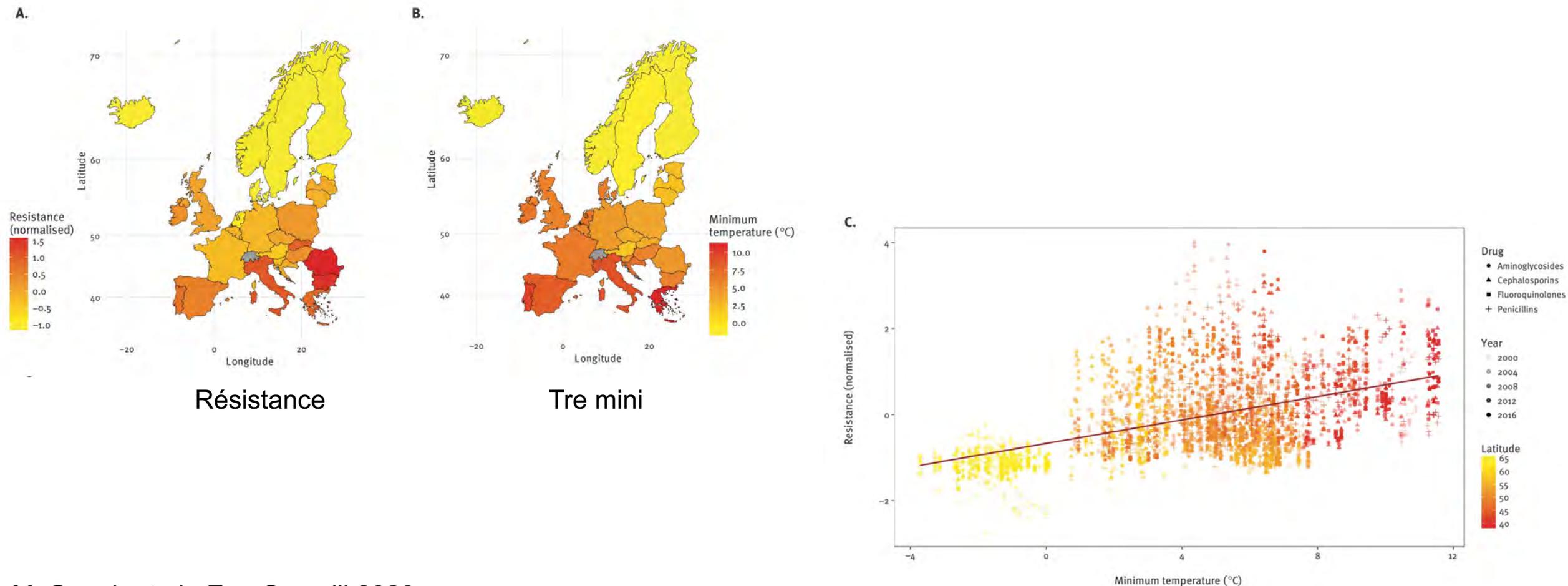


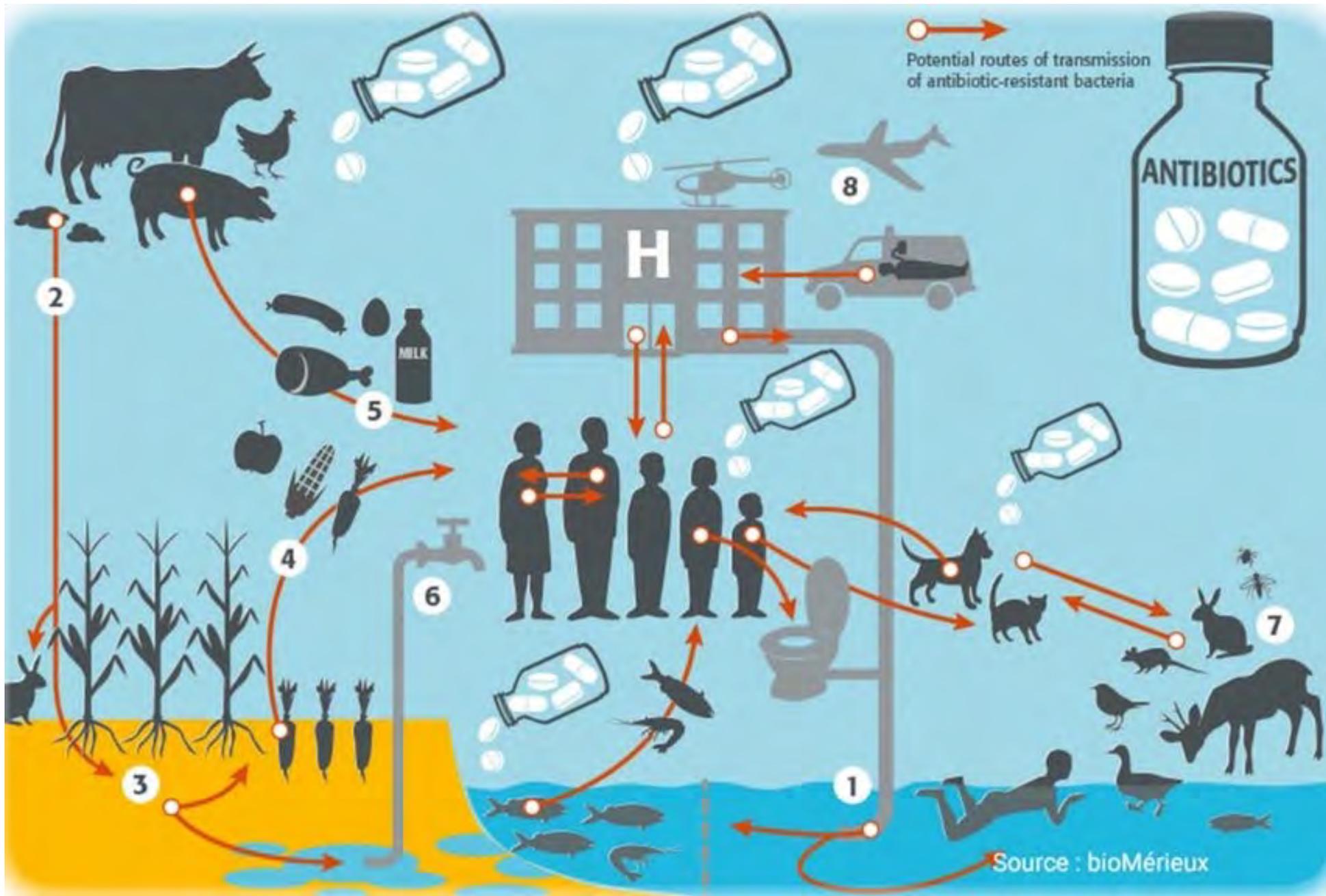
CONSEQUENCES ENVIRONNEMENTALES

RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE



ANTIBIORESISTANCE ET RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE

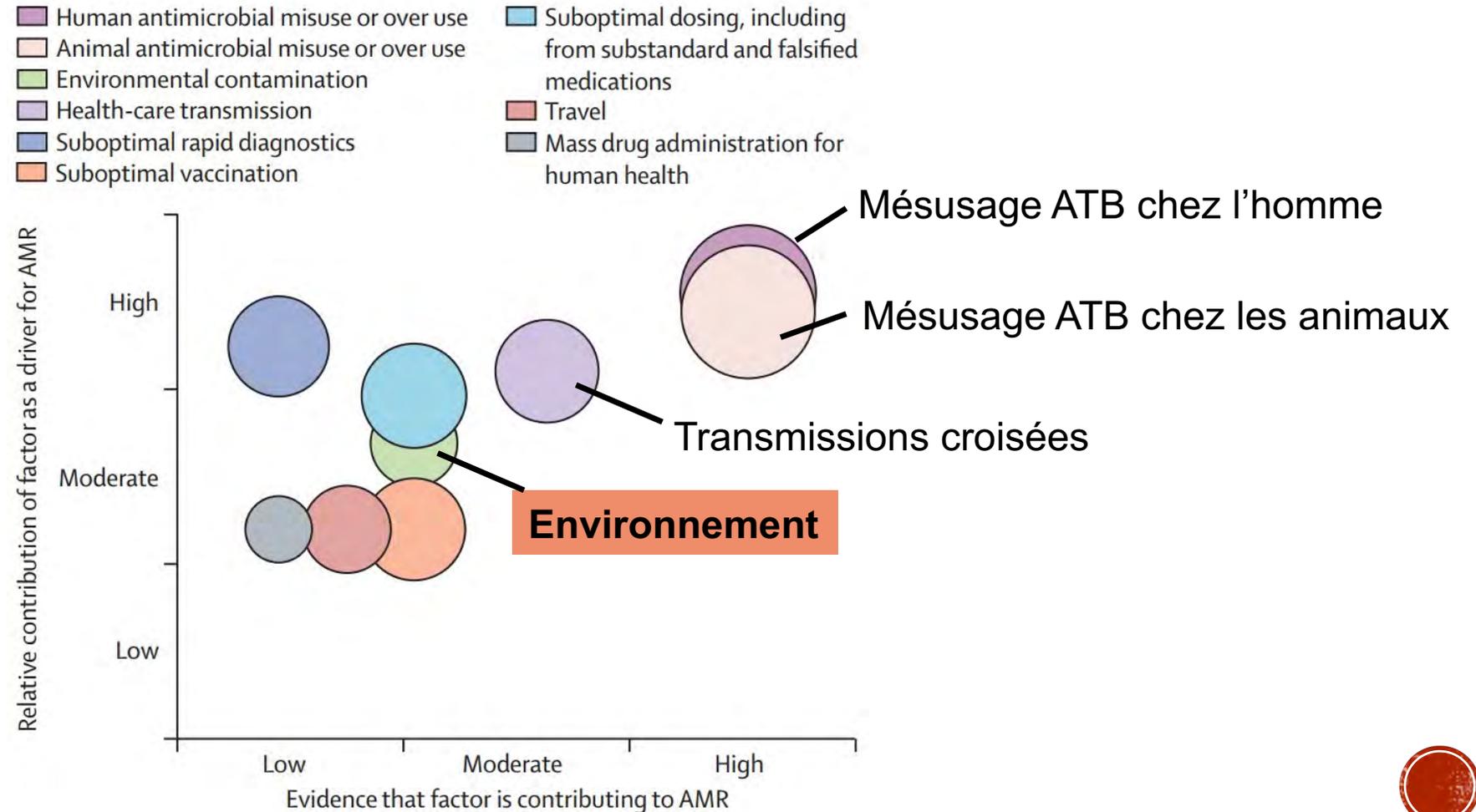




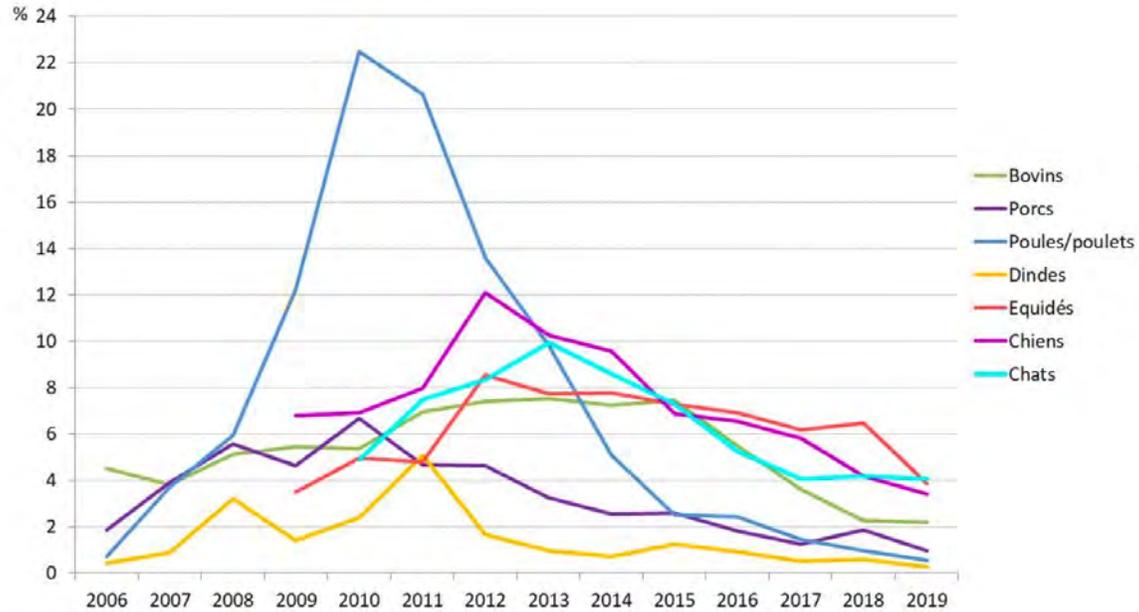
**LE RISQUE DE
CONTAMINATION
ALIMENTAIRE EST ELEVÉ
SOIT VIA LES ALIMENTS
CONSOMMÉS SOIT VIA
L'EAU**



CONDUCTEURS DE L'ANTIBIORESISTANCE



ACTIONS VETERINAIRES MENEES



E. coli I+R au ceftiofur



E. coli non sensibles (I+R) à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin



A RETENIR

- Carbapénémases et environnement = risque pour la santé humaine (personnes fragiles+++)
- Association de 3 éléments:
 - Pression de sélection
 - Gènes de Résistance (mobilité)
 - Survie dans des pathogènes humains
- Plans d'action internationaux pour réduire la consommation d'ATB et diminuer la pression de sélection chez l'homme et l'animal

