Colloque hepta-académique

« Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage »

15 juin 2022

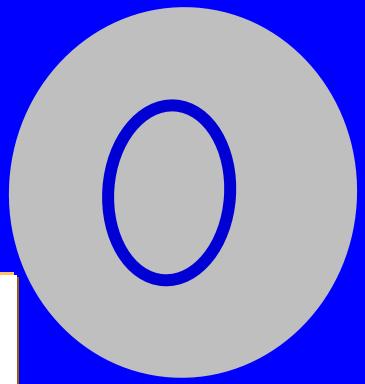
« L'antibiorésistance : un bon exemple du concept une seule santé »

Vincent Jarlier

SORBONNE UNIVERSITÉ

Emergence et dissemination de la résistance acquise aux antibiotiques

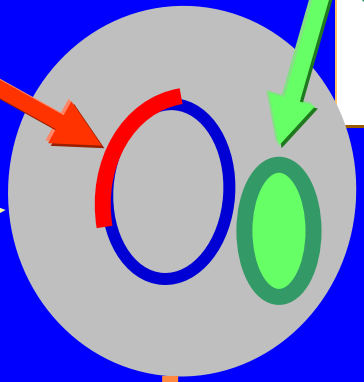
Pression de sélection Antibiotique



bactérie S

Mutation chromosomique

gène étranger (plasmide…) venant d'une autre bactérie R)



bactérie R
foyer infectieux
flores+++

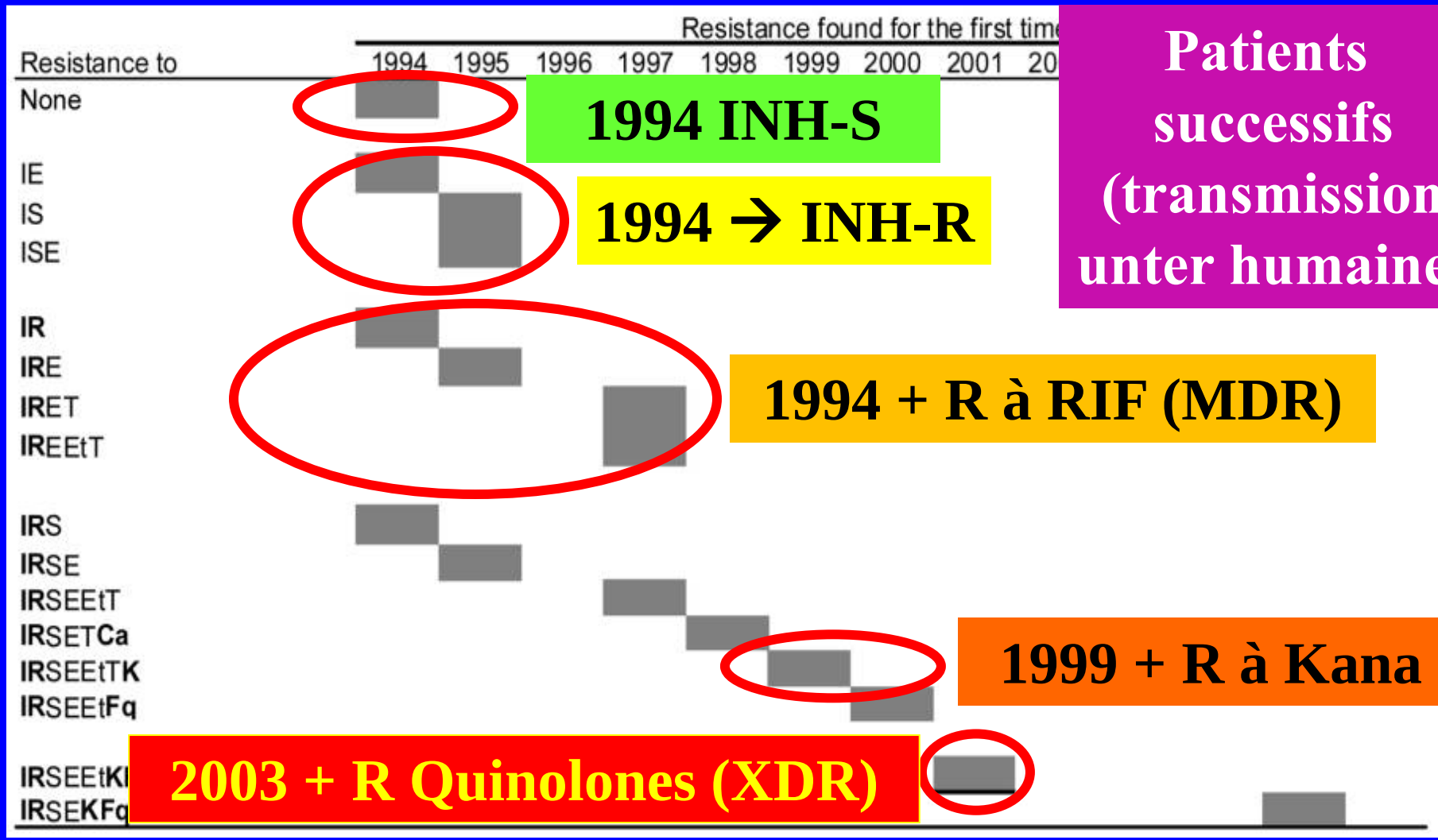
Transmission, dissemination

VJarlier 2022

Pas de transmission croisée (infections non contagieuses et non transmissibles) → pas de succès de la résistance

- **cas individuels** de **sélection de mutants résistants sous traitement**
- mais **pas de résistance chez les patients sans antécédent de traitement**
- ***Exemples*** :
  - **mycobactéries non tuberculeuses (*M. avium*)**
  - **légionnelles**
  - **listéria …**

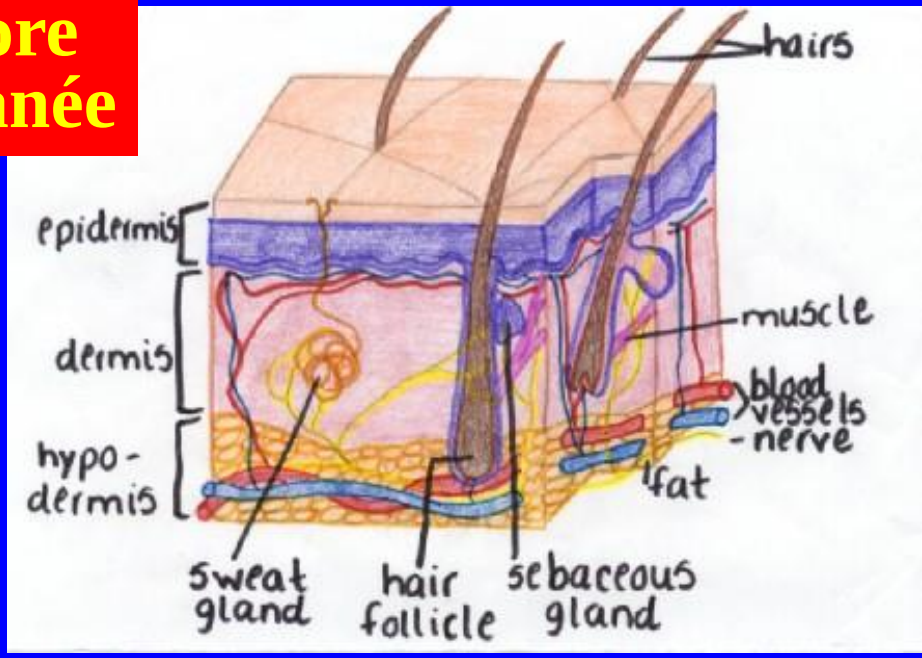
Sélection par étapes successives de mutations de résistance dans la souche de *M.tuberculosis* (F15/LAM4/KZN), 1994-2001, Afrique du sud



Pillay CID 2007

Les flores commensales de l'homme (microbiotes)

Flore cutanée

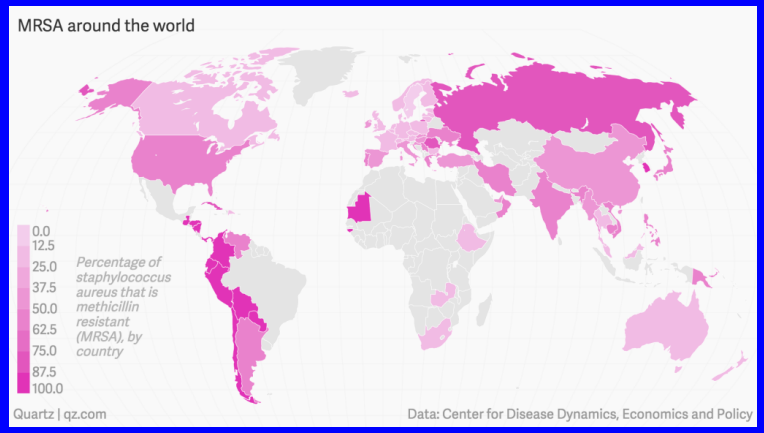


10^{12} bactéries/gr de fécès

Flore intestinale

Flore Rhino-pharyngée

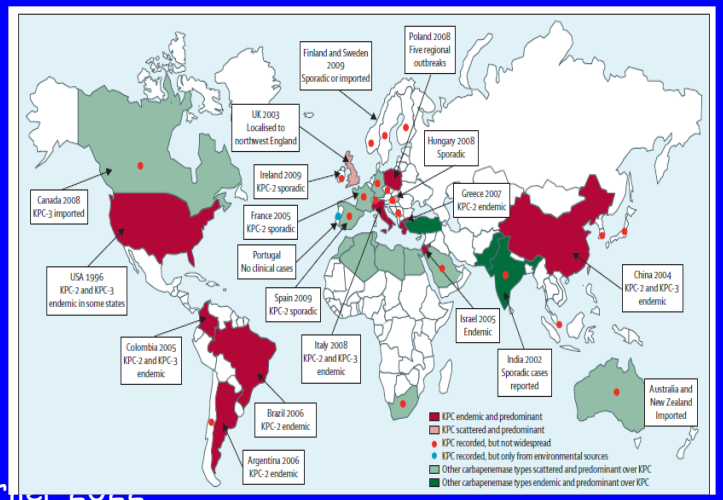
Diffusion épidémique des bactéries commensales multirésistantes (transmission croisée)

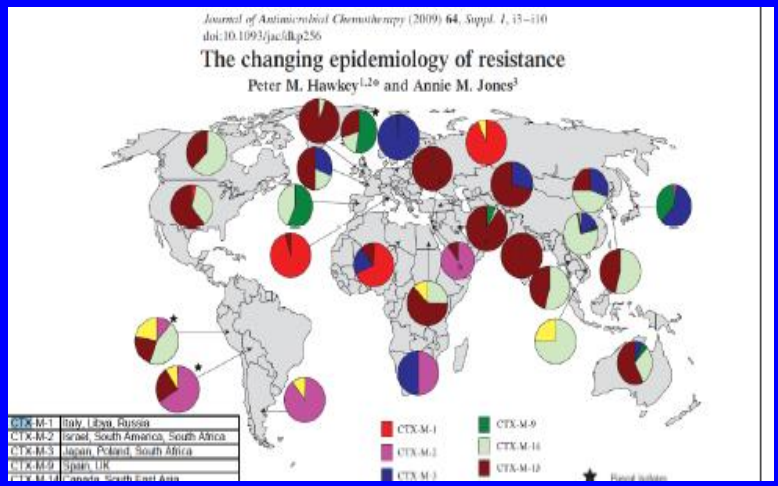


Staphylocoques dorés
R à méticilline
(SARM)
années 1970

Entérobactéries (colibacille…) resistants :
aux nouvelles céphalosporines
années 1990

aux carbapénèmes
années 2000





Résistance des bactéries commensales par « usinage génétique complexe »

- **Excision** de gènes de résistance du chromosome de « **progéniteurs** »
  - R. de *S.aureus* à **méthicilline** (**SARM**) : ***Staphylococcus sciuri***
  - R. des entérobactéries **aux céphalosporines de 3ème gén**. par βlactamase à spectre élargi **CTX-M** : ***Kluyvera***
  - R. des entérobactéries aux **carbapénèmes** par **carbapéménase OXA-48** : ***Shewanella***
  - R. des entérobactéries à la **colistine** par gène *MCR-2* : ***Moraxella***
- **Montage** sur éléments mobiles (intégrons, transposons, plasmides)
- **Mutations** complémentaires

Il est exclu de recommencer de tels processus complexes à chaque patient

Innombrables publications
démontrant la dissémination
(transmission croisée)
de bactéries résistantes
en milieux de soins
(hôpitaux, EHPAD…)
et autres collectivités

Acquisition puis portage fécal d'entérobactéries multirésitantes (BLSE, carbapéménase) chez voyageurs de France

- 619 voyageurs venant de France, non porteurs (12% de porteurs exclus)
- 574 testés au retour

	Total	Afrique sub-Sahara	Amérique latine	Asie
Retour	**292/574 (51%)**	**93/195 (48%)**	**57/183 (31%)**	**142/196 (72%)**
2 mois	**45/518 (9%)**	**5/174 (3%)**	**5/174 (3%)**	**35/170 (21%)**
6 mois	**11/512 (2%)**	**0/174 (0%)**	**3/173 (2%)**	**8/165 (5%)**

Ruppé CID 2015

Transmission intrafamiliale de *E.coli* BLSE (souches ou plasmides)

- Molecular analysis of ESBL dissemination in *E. coli* within families:
  - 19 families of patients with UTI, caused by ESBL-producing *E. coli*, where at least one other faecal carrier within each family was identified
  - 19 patients with UTI + 23 relatives

9 relatives (39%) from 7 families (37%):
- the same pulsotype
- the same ESBL

Transmission de souches (37%)

10 families (53%):
- different pulsotypes
- the same ESBL

5 families (26%):
- ESBL located in similar RFLP plasmidic patterns
- 3 with CTX-M-14 and 2 with SHV-12

Transmission de plasmides (26%)

López-Cerero ECCMID 2010

Transmission de bactéries résistantes d'animaux de rente à homme

- *S. aureus* R à méticilline (SARM) d'origine porcine (clone CC398) et cas d'infections chez éleveurs de porcs aux Pays-Bas en 2006 (Voss 1965) + quelques cas 2aires interhumains nosocomiaux (Wulf 2007)

- salmonelles BLSE animales et salmonelloses chez l'homme (Madec 2012) :
  - *S. enterica* Virchow (≠ enzymes impliquées) et poulets 2007-10
  - *S. enterica* Typhimurium (CTX-M-1 + CMY2) et chevaux 2010
  - ----------

- les clones de *E. coli* BLSE animal/homme sont le plus souvent ≠ (ex. O25:H4-B2/ST131 rare chez animal) (Madec 2012)
- les BLSE des entérobactéries homme/animal sont le plus souvent ≠

E.coli BLSE dans la viande de volaille : source potentielle pour l'homme ?

Origin	Total positive/ total tested	CTX-M gene present:			
		CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-14
UK	1/62	1	0	0	0
Ireland	0/3	0	0	0	0
Brazil	4/10	0	4	0	0
Brazil/Poland/France	3/4	0	3	0	0
Poland	0/4	0	0	0	0
The Netherlands	2/2	0	2	0	0
Spain, France, Denmark and Germany	0/4	0	0	0	0
Unknown	7/40	0	1	1	5
Total	17/129	1	10	1	5

Enzymes détectées : CTX-1, CTX-M-2, CTX-M-14
mais pas CTX-M-15 qui prédomine à l'hôpital

Warren J Antimicrob Chemother 2008; 61: 504-8

E.coli BLSE dans la viande de volaille et chez l'homme (Pays Bas 2009

Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains

M. A. Leverstein-van Hall[1,2], C. M. Dierikx[3], J. Cohen Stuart[1], G. M. Voets[1], M. P. van den Munckhof[1], A. van Essen-Zandbergen[3], T. Platteel[1,4], A. C. Fluit[1], N. van de Sande-Bruinsma[2], J. Scharinga[1], M. J. M. Bonten[1,5] and D. J. Mevius[3,6]; on behalf of the national ESBL surveillance group*

Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) -producing bacteria in food-producing animals and contamination of retail meat may contribute to increased incidences of infections with ESBL-producing bacteria in humans. Therefore, distribution of ESBL genes, plasmids and strain genotypes in *Escherichia coli* obtained from poultry and retail chicken meat in the Netherlands was determined and defined as 'poultry-associated' (PA). Subsequently, the proportion of *E. coli* isolates with PA ESBL genes, plasmids and strains was quantified in a representative sample of clinical isolates. The *E. coli* were derived from 98 retail chicken meat samples, a prevalence survey among poultry, and 516 human clinical samples from 31 laboratories collected during a 3-month period in 2009. Isolates were analysed using an ESBL-specific microarray, sequencing of ESBL genes, PCR-based replicon typing of plasmids, plasmid multi-locus sequence typing (pMLST) and strain genotyping (MLST). Six ESBL genes were defined as PA ($bla_{CTX\text{-}M\text{-}1}$, $bla_{CTX\text{-}M\text{-}2}$, $bla_{SHV\text{-}2}$, $bla_{SHV\text{-}12}$, $bla_{TEM\text{-}20}$, $bla_{TEM\text{-}52}$): 35% of the human isolates contained PA ESBL genes and 19% contained PA ESBL genes located on IncI1 plasmids that were genetically indistinguishable from those obtained from poultry (meat). Of these ESBL genes, 86% were $bla_{CTX\text{-}M\text{-}1}$ and $bla_{TEM\text{-}52}$ gen… samples, 94% contain… lings are suggestive fo… in.

15% des souches de E.coli BLSE humaines contenaient le « montage génétique » des souches de volaille

CMI 2011

Transmission de bactéries résistantes d'homme à animal

- Rares mammites de la **vache** à *S. aureus* R à méticilline (SARM) humains (Botrel 2010)

- Rares infections à SARM humains chez les **chiens** : 23 sur 1250 (2%) souches de staphylocoques à coagulase+, France 2006-2010 (Réseau Resapath, Haenni 2012)

  (n.b. espèce habituelle du chien = *S. pseudintermedius*)

- BLSE CTX-M-15 vers des **singes** len zoos

Transmission de bactéries résistantes entre animaux et humains

Emergence et dissémination parallèles de réistance dans les communautés humaines et animales (lignées bactériennes propres à l'homme ou aux ≠ espèces animales)

« Pools » de gènes de résistance (et d'éléments génétiques mobiles) humains et animaux exposants à des transferts inter-espèces (si montages génétiques adéquats…)

Transmissions directes de bactéries résistantes dans des cas particuliers (pathogènes (salmonelles..) ou contacts rapprochés (éleveurs, familles…)

Bactéries résistantes aux antibiotiques (et leurs gènes de résistance) sont des polluants

- s'accumulent dans tous les secteurs de l'environnement
- circulent entre l'environnement, animaux, humains
- rémanence assurée par la « pression antibiotique »

Peut être comparée aux déchets chimiques ou radioactifs…

ESBL dans les eaux usées des hôpitaux : Brésil

Detection of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant

T. Prado[1], W.C. Pereira[1], D.M. Silva[1], L.M. Seki[2], A.P.D'A. Carvalho[2] and M.D. Asensi[2]

1 Department of Sanitation and Environmental Health – Public Health National School, Oswaldo Cruz Foundation – Rio de Janeiro (RJ), Brazil
2 Department of Bacteriology – Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation — Rio de Janeiro (RJ), Brazil

Letters in Applied Microbiology 2008

ESBL dans les eaux usées, rivière et eau côtière : Portugal

Leakage into Portuguese aquatic environments of extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae

Elisabete Machado[1,2], Teresa M. Coque[3–5], Rafael Cantón[3–5], João Carlos Sousa[2], Diana Silva[1], Mayra Ramos[1], Joana Rocha[1], Helena Ferreira[1] and Luísa Peixe[1]*

J Antimicrob Chemother 2009

Gènes de résistance BLSE
dans les stations d'épuration
(Beelefeld, 320.000 . Hab., allemagne, 2006)

Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics

Rafael Szczepanowski,[1] Burkhard Linke,[2] Irene Krahn,[1] Karl-Heinz Gartemann,[3] Tim Gützkow,[1] Wolfgang Eichler,[4] Alfred Pühler[1] and Andreas Schlüter[1]

Microbiology 2009

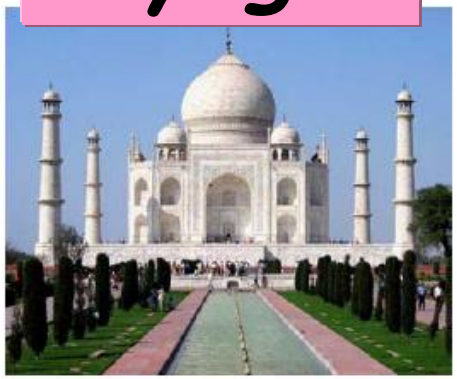
Gene name*	Gene product	Amplicon size (bp)	Resistance to/ function†	Detected in activated sludge	Detected in the final effluents
ctx-m-4	Class A β-lactamase	155	Amp, Ctx, Cxm, Atm	+	+
ctx-m-27‡	Class A β-lactamase	158	Caz, Ctx, Amo, Tic, Prl, Kf, Cxm, Cpo, Atm	+	+
ctx-m-32‡	Class A β-lactam				+
ges-3‡	Class A extended				+
per-2	Class A extended-spectrum β-lactamase	198	Oxyiminocephalosporins, Atm, Cft	+	–
shv-34	Class A β-lactamase	200	Caz, Ctx	+	+
bla_{TEM-1}	Class A β-lactamase	167	Amp, Pen-G	+	+

Gènes des BLSE : CTX-M, SHV, PER

Circulation des entérobactéries résistantes: transmission croisée

Effluents

voyages



Communauté

household members & pets

travel

animals

alimentation

Elevage

Hôpital

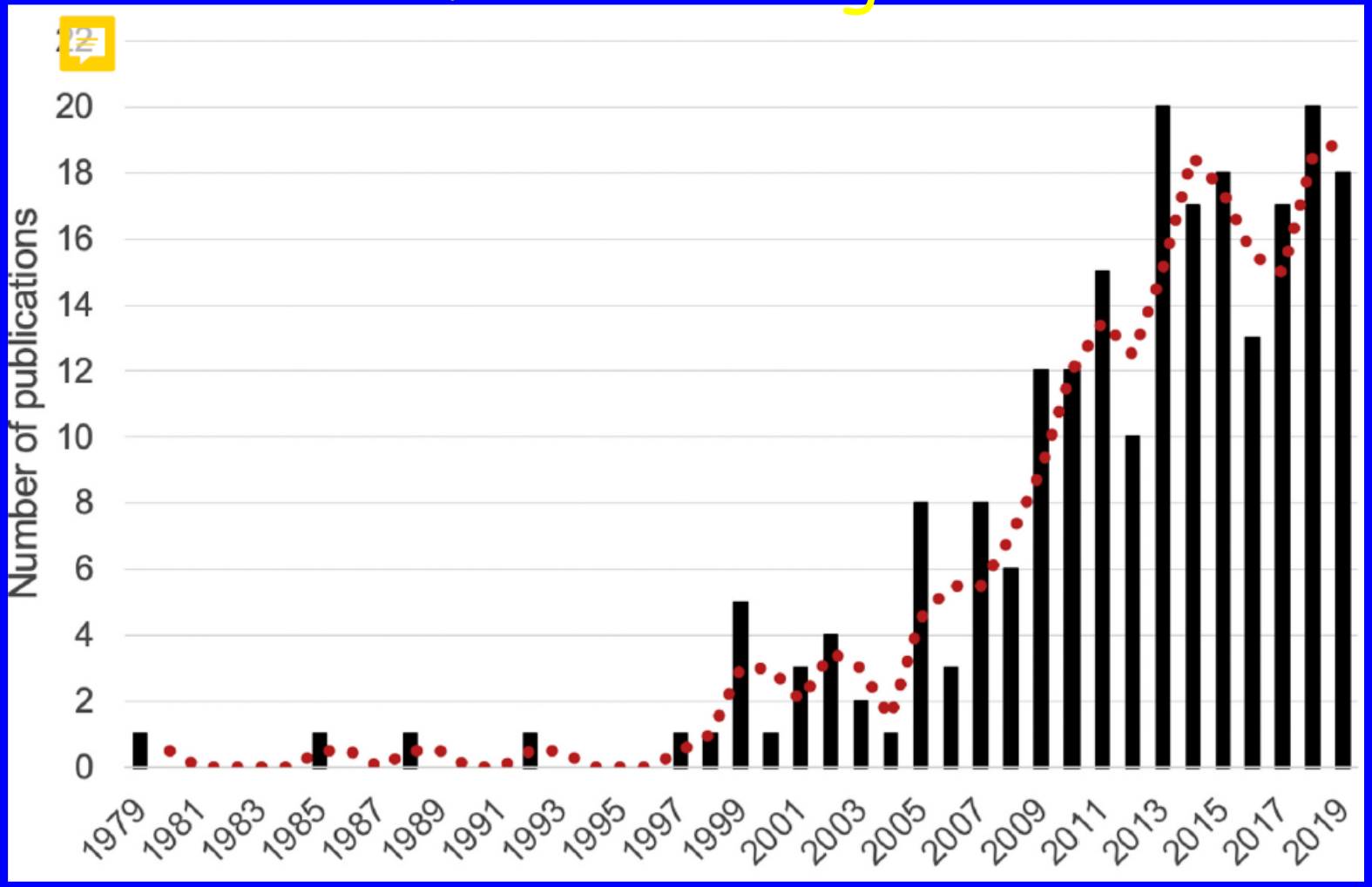
ESBL in drinking water in Nepal

Serotyping, PCR, phage-typing and antibiotic sensitivity testing of *Salmonella* serovars isolated from urban drinking water supply systems of Nepal

D.R. Bhatta[1,2], A. Bangtrakulnonth[3], P. Tishyadhigama[3], S.D. Saroj[4], J.R. Bandekar[4], R.S. Hendriksen[5] and B.P. Kapadnis[1]

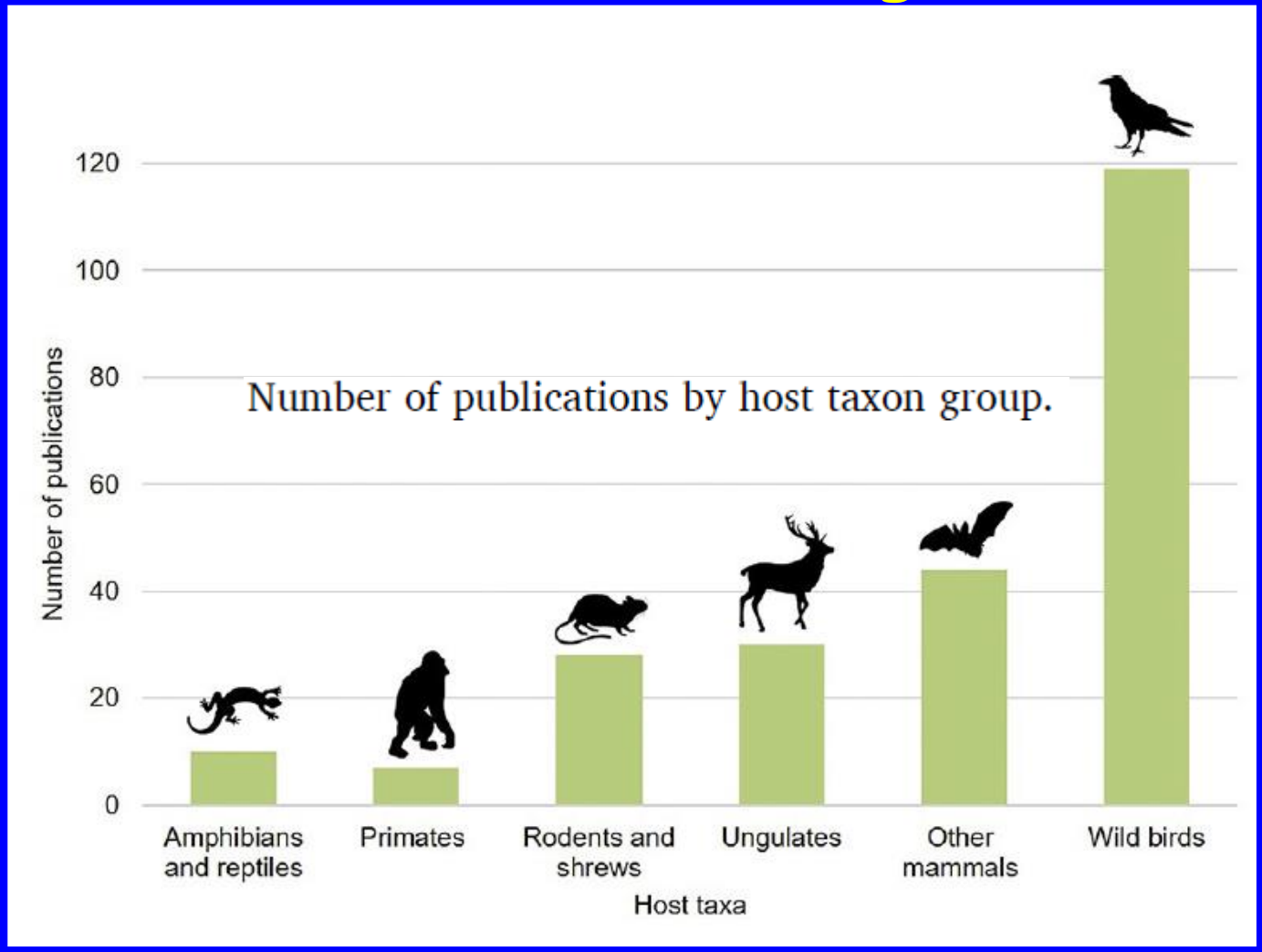
Letters in Applied Microbiology 2007

Evolution des publications sur la résistance aux antibioyiques dans la faune sauvage



Torres, One Health 11 (2021) 100198

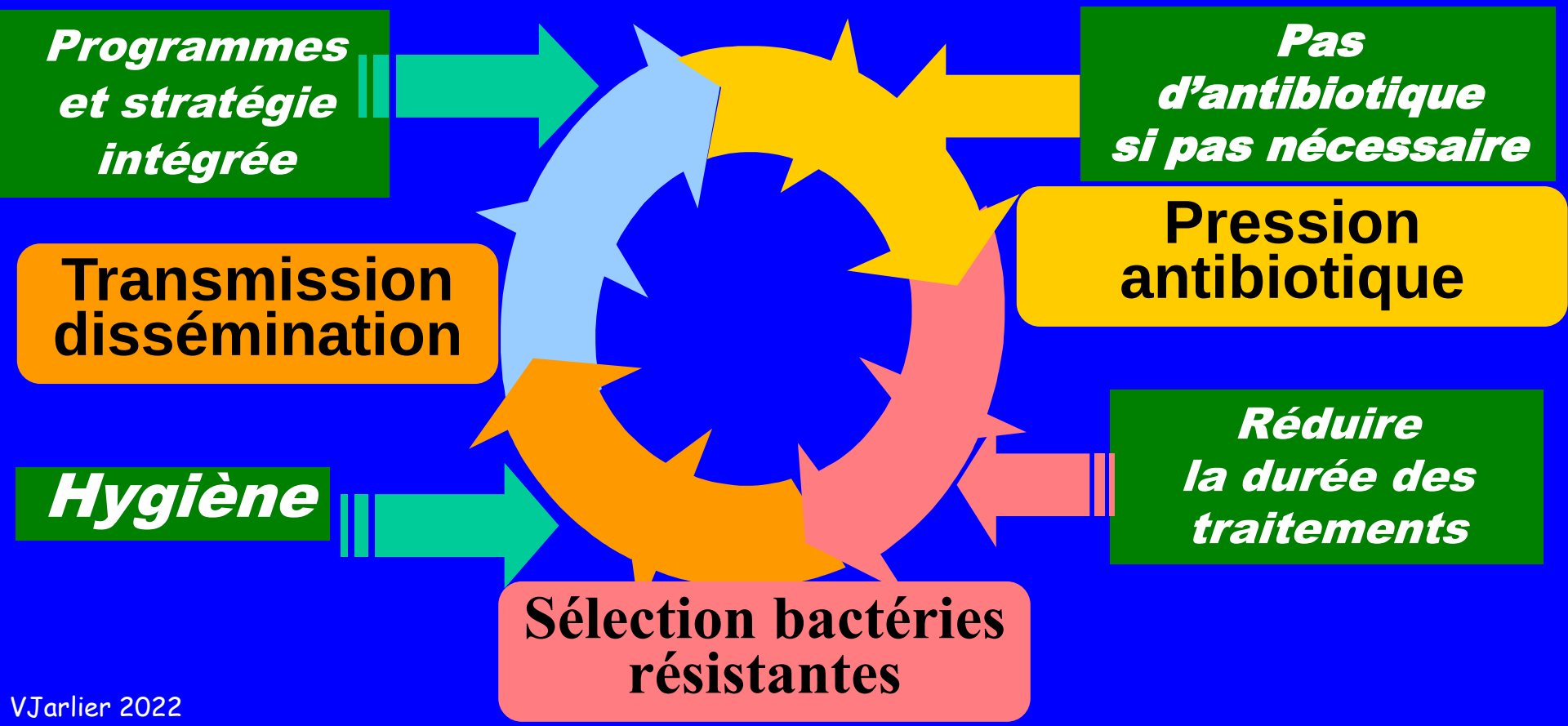
Nombre de publications AMR par type d'animaux sauvages



Torres, One Health 11 (2021) 100198

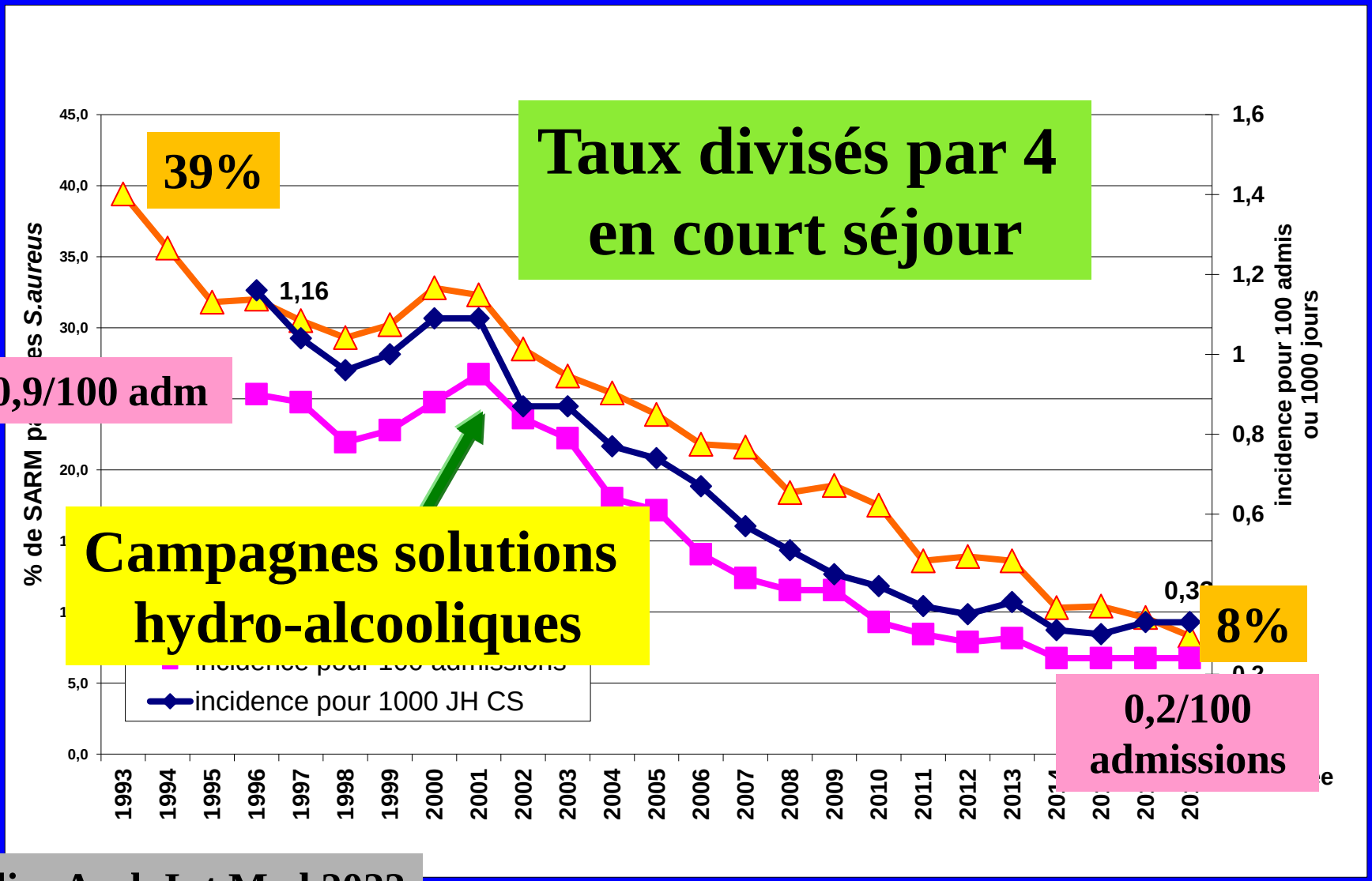
Casser le cycle infernal pression/transmission

Pressions et transmissions répétées



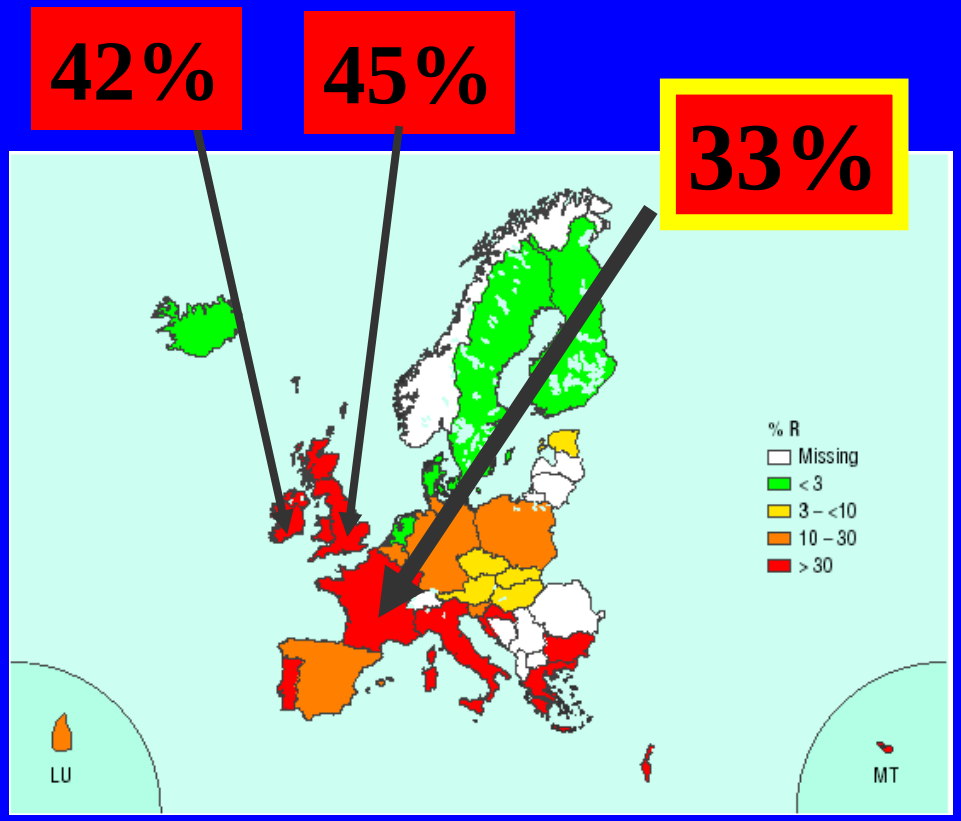
VJarlier 2022

Contrôle des épidémies de SARM dans les hôpitaix de l'AP-HP 1993 - 2017

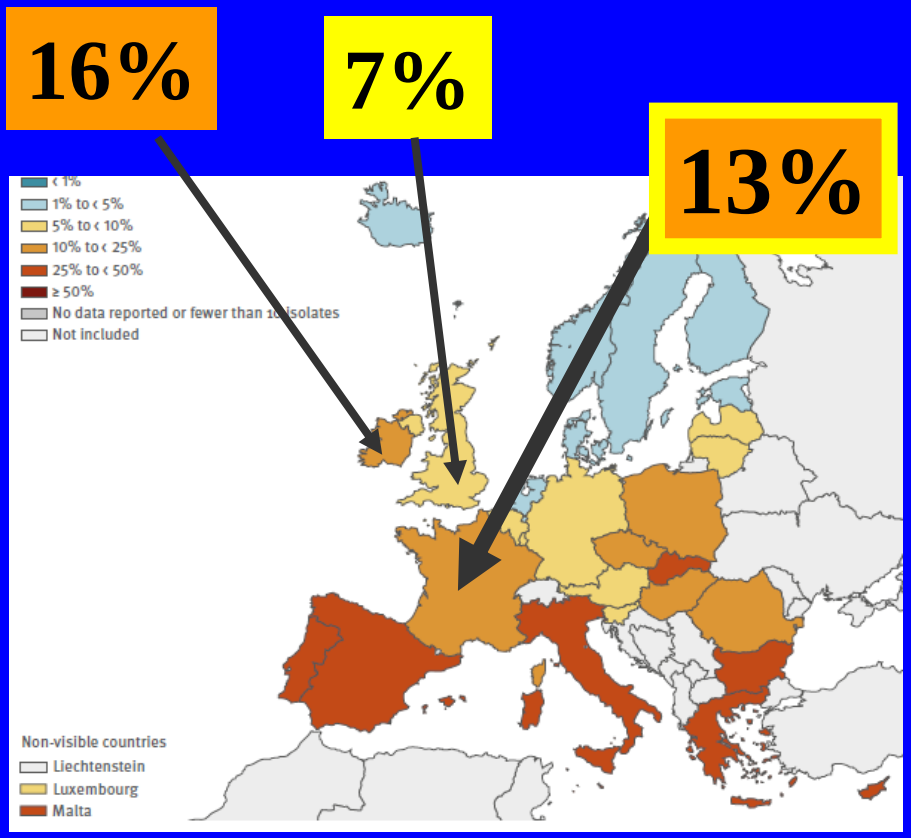


Jarlier Arch Int Med 2022

% SARM chez *S.aureus* en Europe
Bactériémies -EARS-net 2001-2017



2001

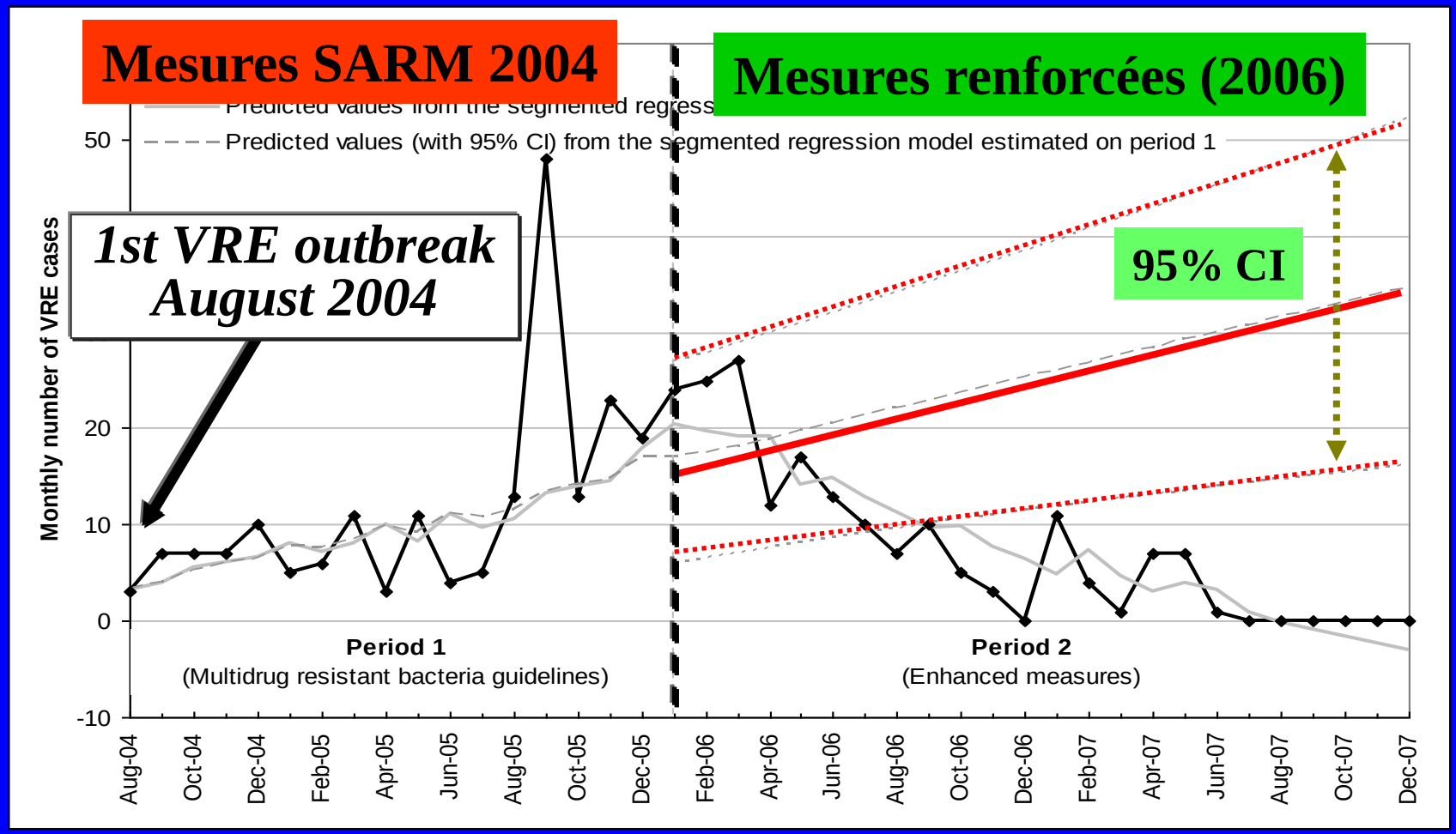


2017

www.ecdc.europa.eu

VJarlier 2018

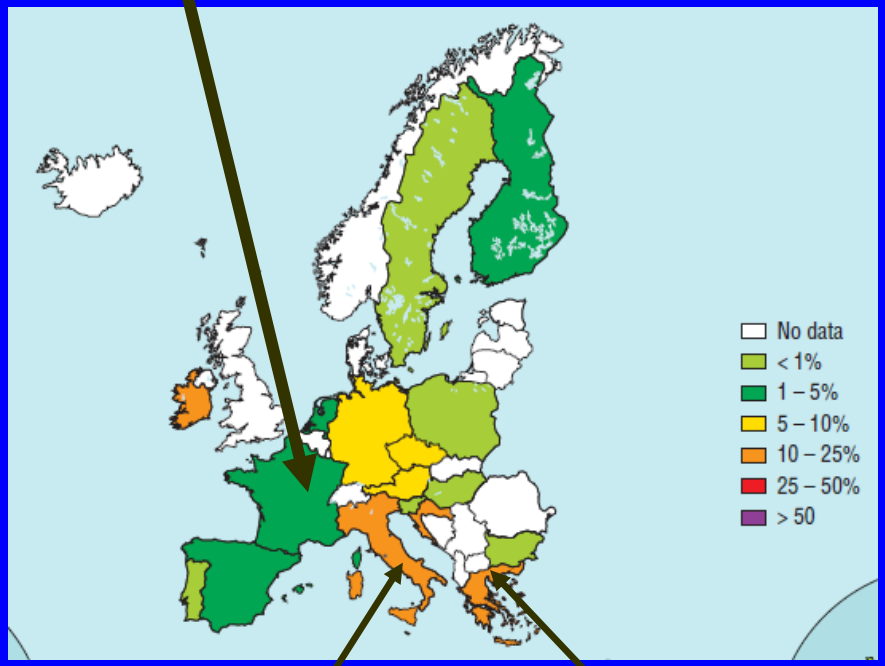
Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les hôpitaux de l'APHP 2004-2007



Fournier 2012 Eurosurveillance

% R vancomycine chez *E.faecium* en Europe bactériémies, Ears-net 2005-2017

2 % (5% en 2004)

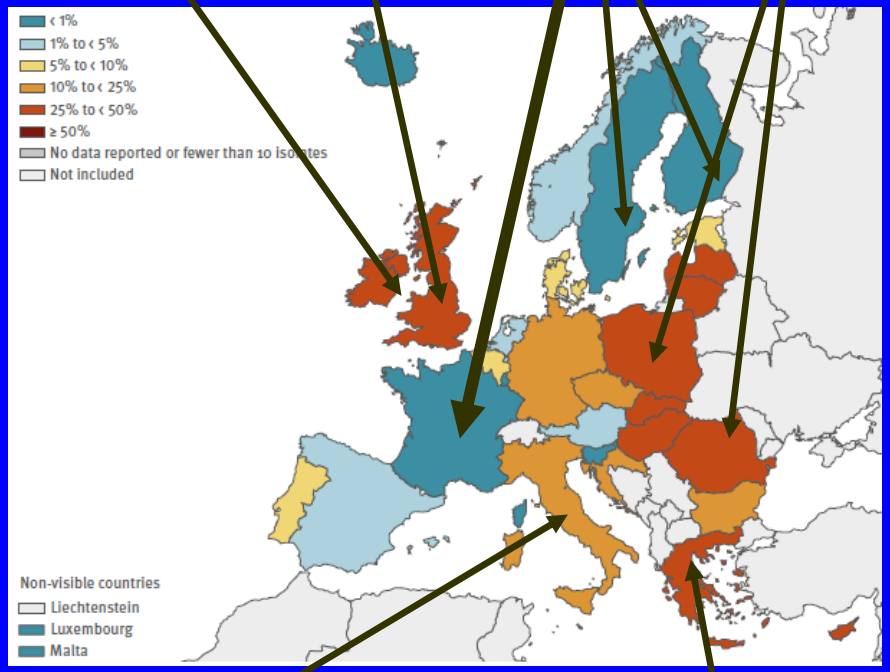


2002

21%

19%

38% **26%** **<1%** **34%**



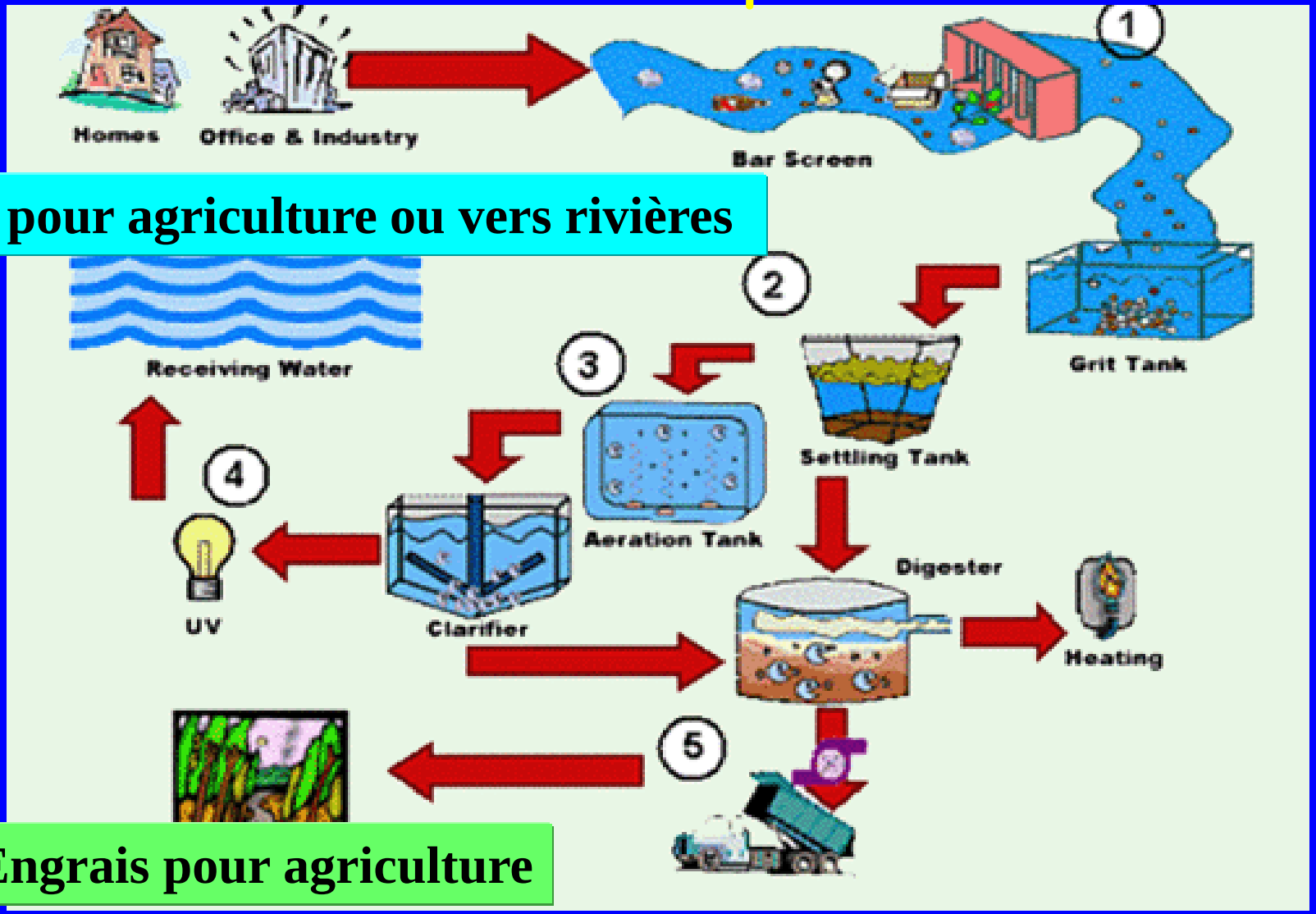
15% **2017** **31%**

www.ecdc.europa.eu

« Clean India movement »

Programme de « sanitation » en Inde :
111 millions de latrines d'ici fin 2022
(17 milliards €)

Traitement de l'eau : devenir en aval des stations d'épuration ??



Eau pour agriculture ou vers rivières

Engrais pour agriculture

Traitement des eaux usées pour inactiver bacteries (et virus) (Washington Post 24 avril 2011)

From wastewater, a growing business

Treatment plant aims to make fertilizer for food crops; critics wary

BY DARRYL FEARS

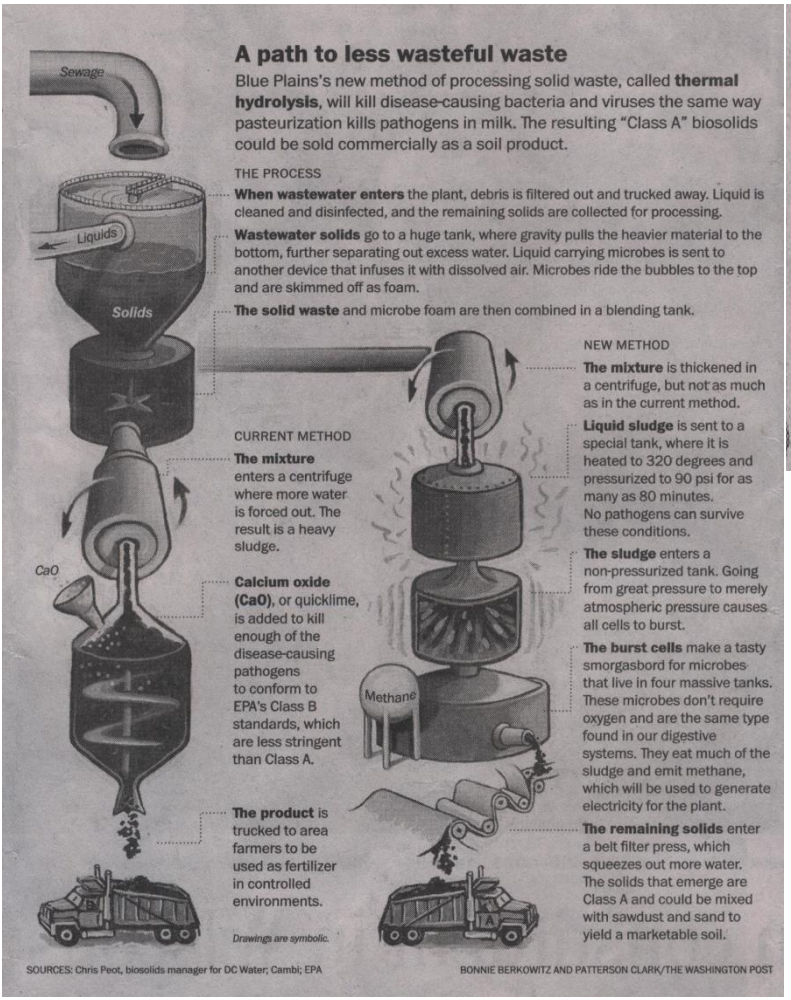
ments before he was advised to consult with officials at the Blue Plains Advanced Water Treatment Plant, a sprawling facility at the southern tip of the District that processes 375 million gallons of the area's wastewater a day.

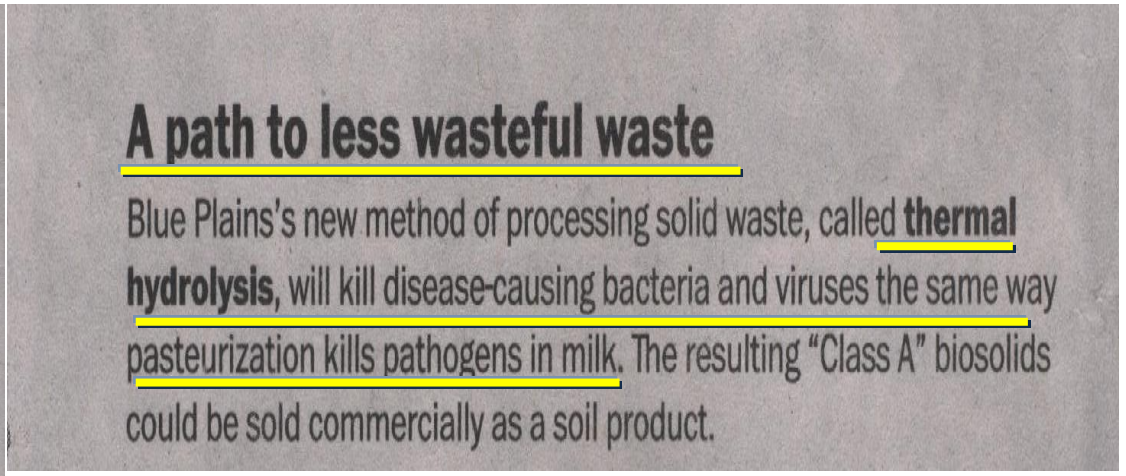
Airport officials liked what they

mentioned recently while promoting their biosolid fertilizer. That's a fancy scientific marketing name that masks what the biosolids truly are: sludge made primarily from human waste.

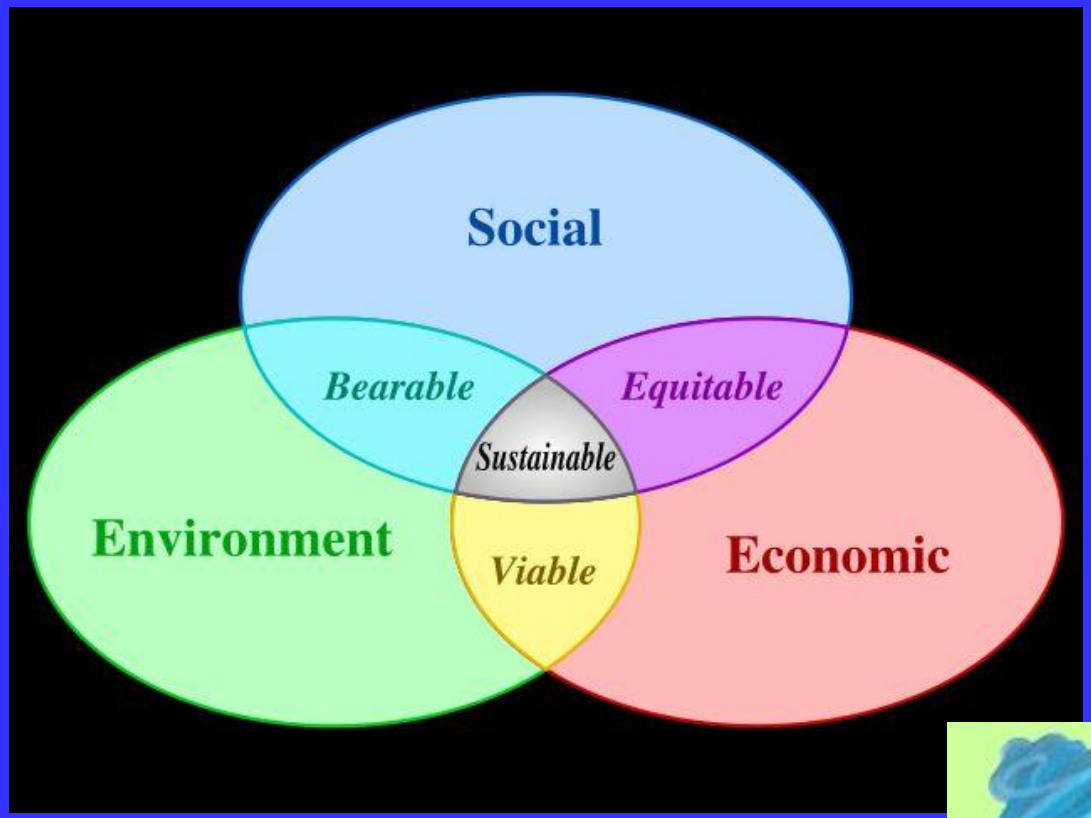
Probably the world's original fertilizer, this cleaned and treated

Traitement des eaux usées pour inactiver bacteries (et virus) (Washington Post 24 avril 2011)





- objectif initial du traitement des eaux usées : réduire charge organique
- → inactiver bactéries resistantes (et gènes) ???
- **traitement**: **160° , 6 bars, 80 min**

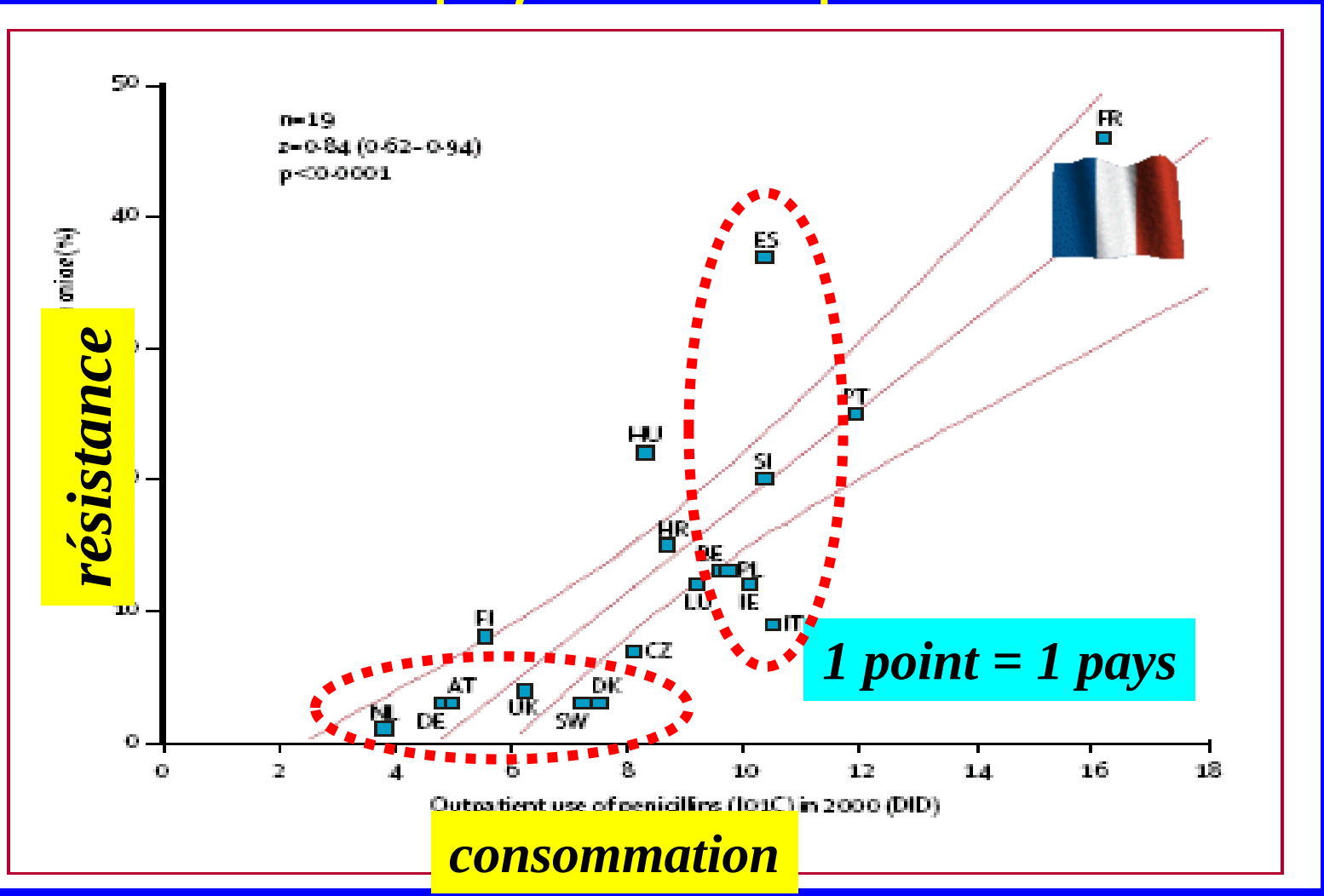


Développement durable

- Eau
- Forêts
- Réchauffement
- Antibiotiques

Lien (non mathématique) entre la consommation antibiotiques et la résistance bactérienne

Résistance à la pénicilline du pneumocoque et consommation de pénicillines dans les pays d'Europe

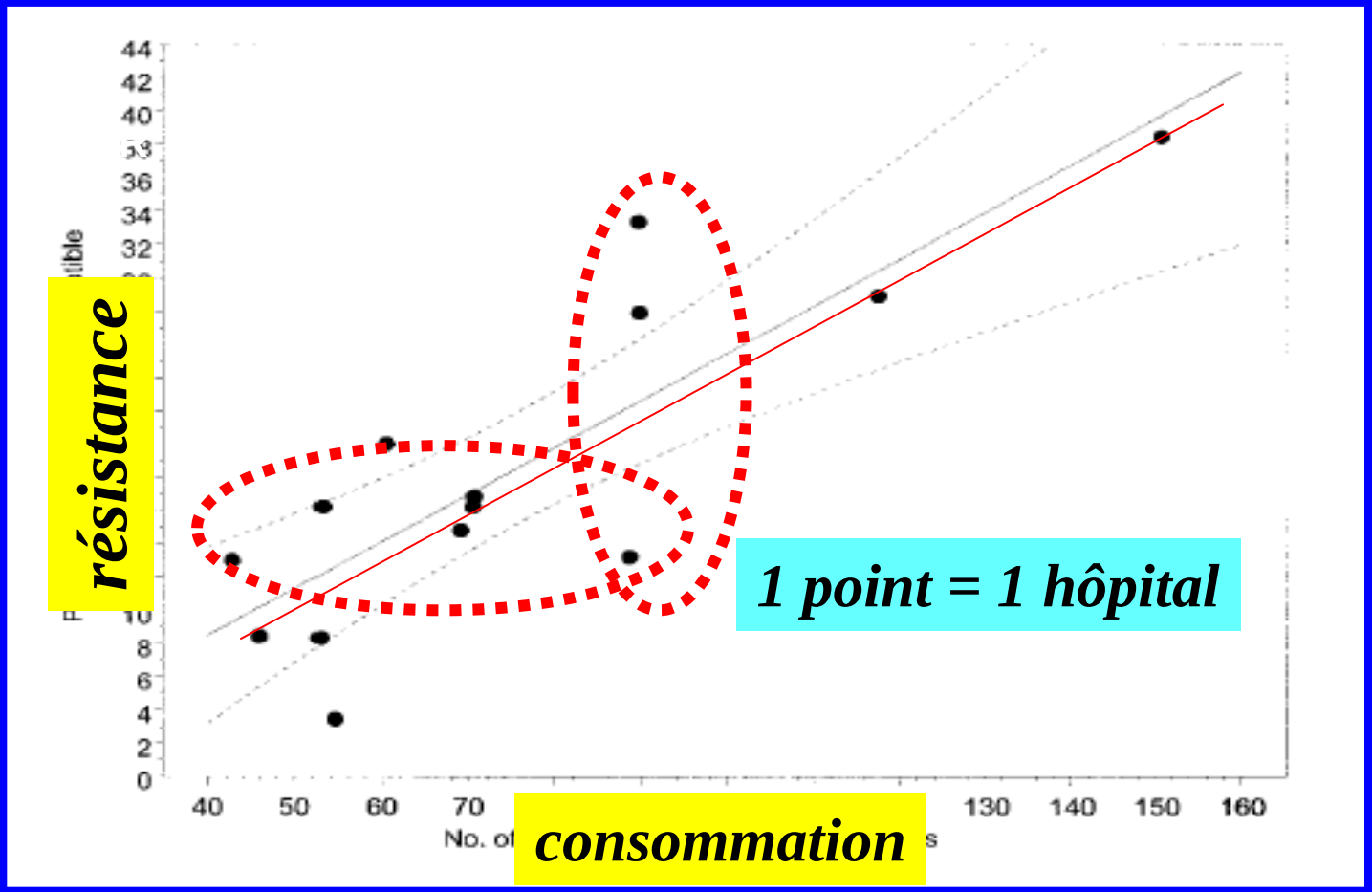


ESAC Goossens Lancet 2005

Hospital-Level Rates of Fluoroquinolone Use and the Risk of Hospital-Acquired Infection with Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas Ray CID 2005 41: 441-9

Résistance du bacille pyocyanique à la ciprofloxacine et consommation de cet antibiotique 14 hôpitaux Kaiser, Californie, 1998-2003



Microbiote fécal humain (bactéries commensales)

- 10^{12} bactéries/gramme
- **total par humain ~10^{14} bactéries**

  (terre = 10^{10} humains)

  (humain = ~10^{13} cellules)
- > 1000 espèces bactériennes
- **total entérobactéries (*E.coli*…) ~ 10^{10}**

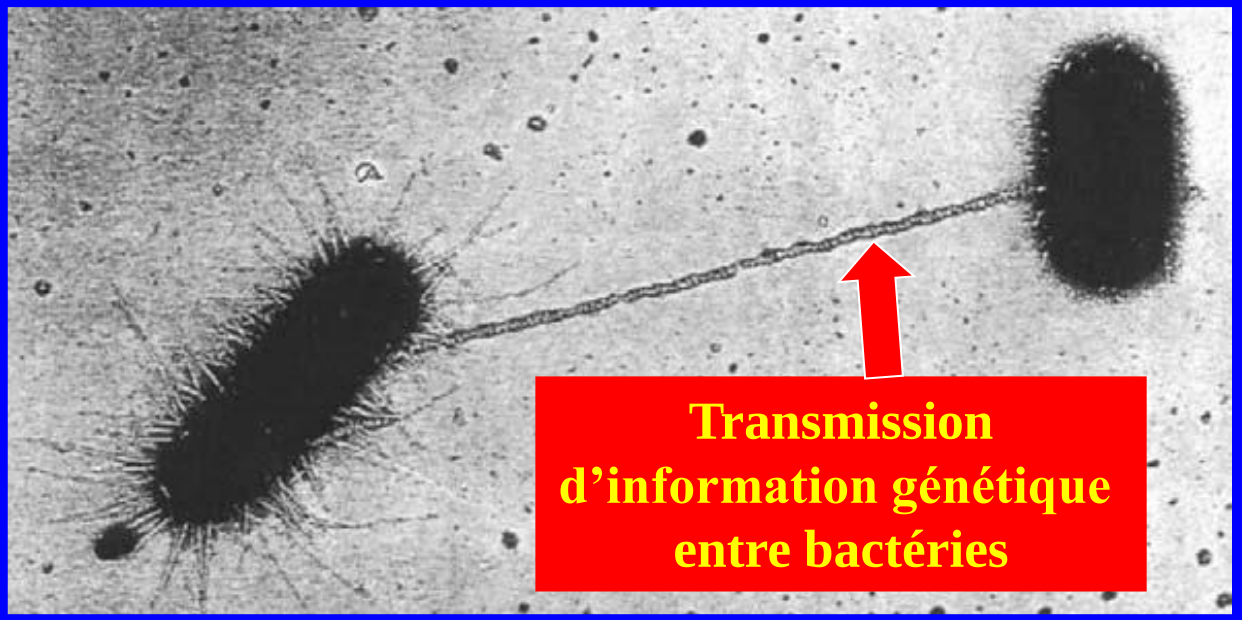
→ creuset génétique ++++ pour la résistance

10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine[1–3]*, Coraline Gruson[3], Suzanne Bialek-Davenet[1–3], Xavier Bertrand[4], Frédérique Thomas-Jean[5], Frédéric Bert[1], Mati Moyat[1], Elodie Meiller[1], Estelle Marcon[1], Nicolas Danchin[5], Latifa Noussair[1], Richard Moreau[3] and Véronique Leflon-Guibout[1]

- Adultes âge moyen 56 ans, 61% hommes
- Centres de check up
- **21/347 (6%) porteurs de *E.coli* BLSE**
- Bêta-lactamases: CTX-M1, **-M15**, -M4 ; SHV-12

JAC 2013

Transmission de la résistance entre bactéries

- **Mutations** : transmission **verticale**
- **Eléments mobiles** (plasmides, transposons...) : transmission **verticale** et **horizontale**