

**32<sup>ème</sup> Congrès national de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse**  
**2<sup>ème</sup> 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

---

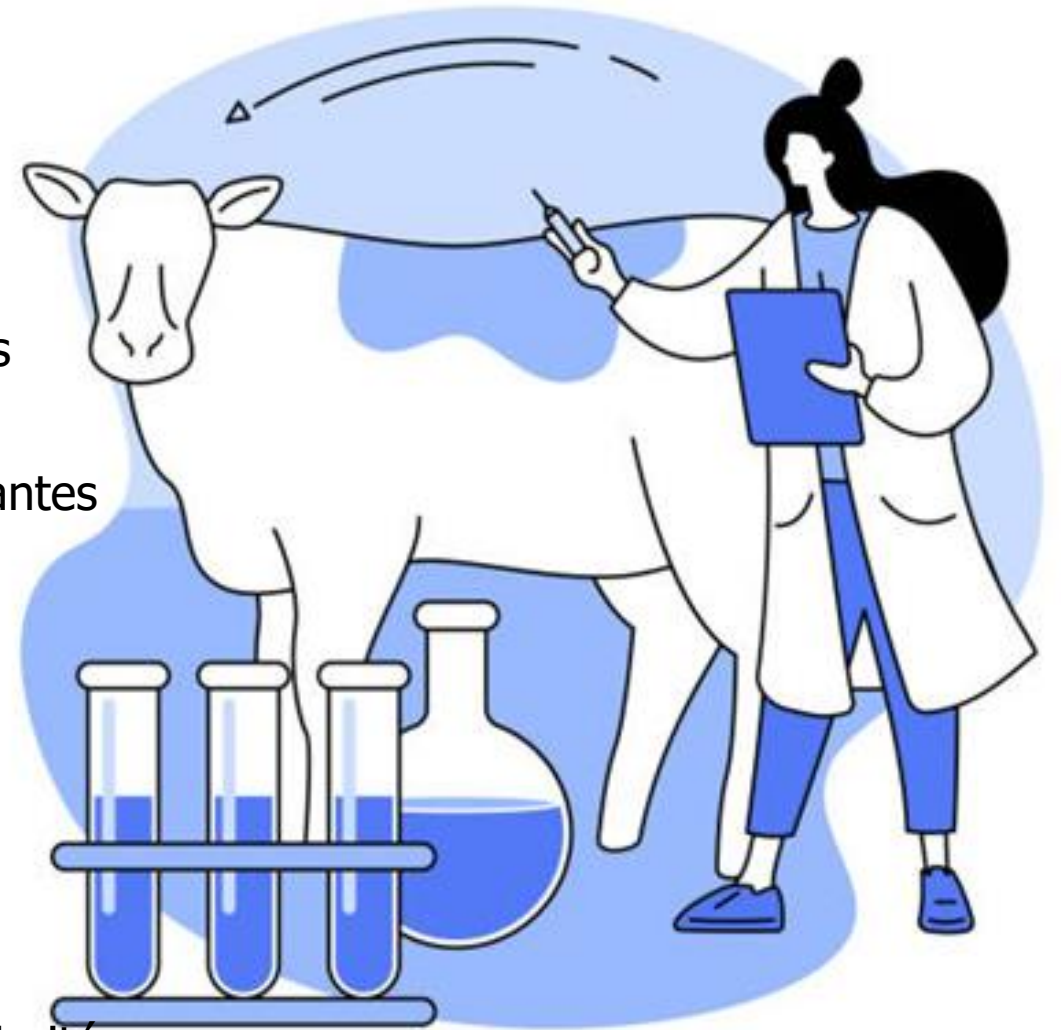
- « Le **deuxième rapport** sur **la surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe**, publié conjointement par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'OMS/Europe le **14 avril 2023**, révèle des pourcentages élevés de résistance aux **antibiotiques de dernier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



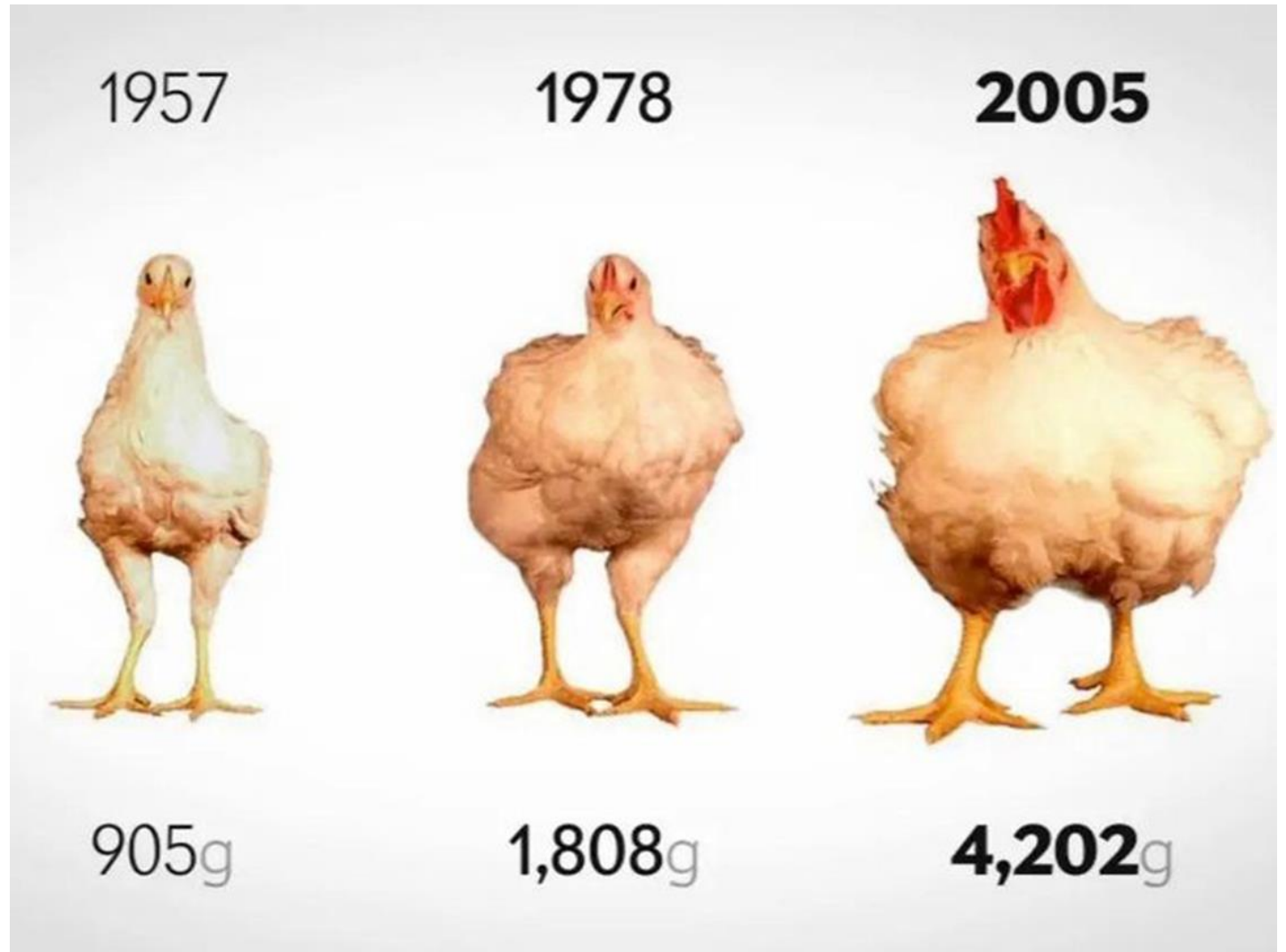
# Près d'un siècle plus tard...

---

- 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



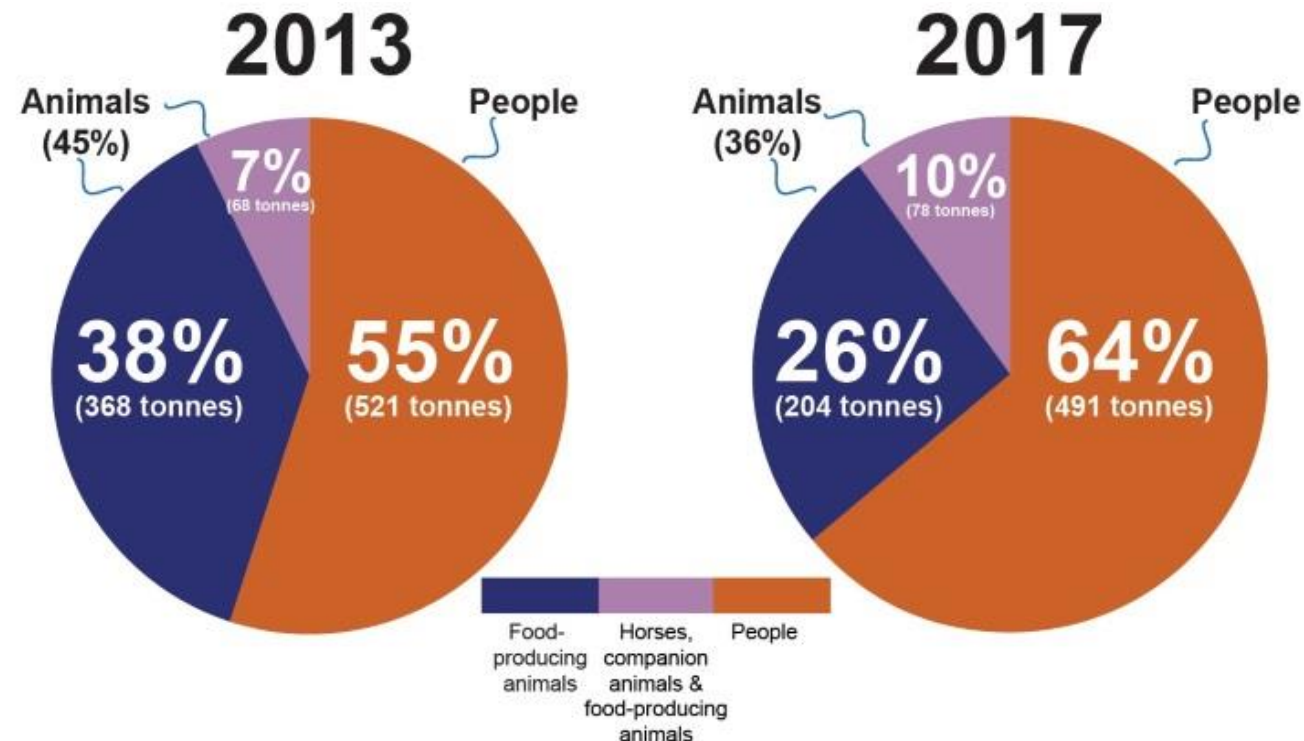
Besoins en viande  
en hausse,  
besoins en  
antibiotiques en  
hausse





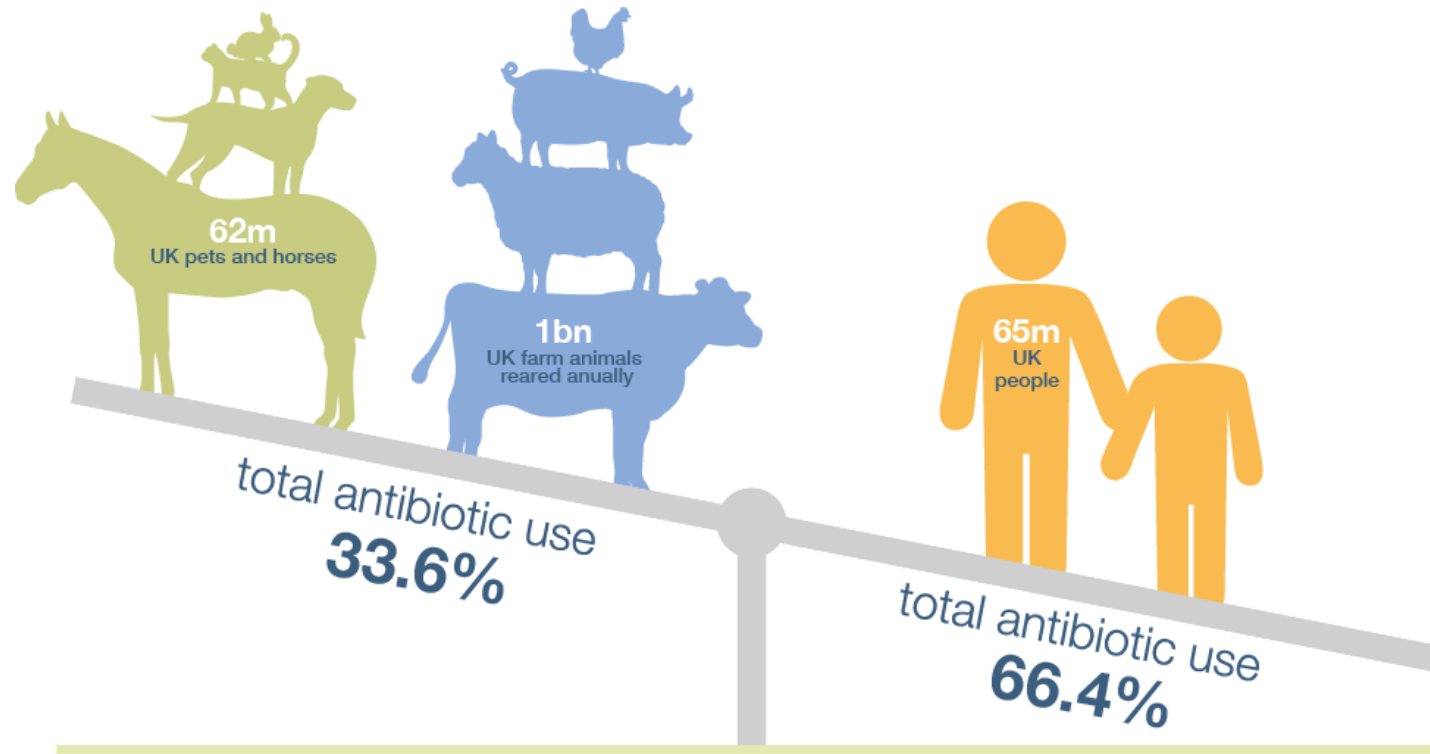
# Royaume Uni : quantités d'antibiotiques consommées (2013 *versus* 2017)

---



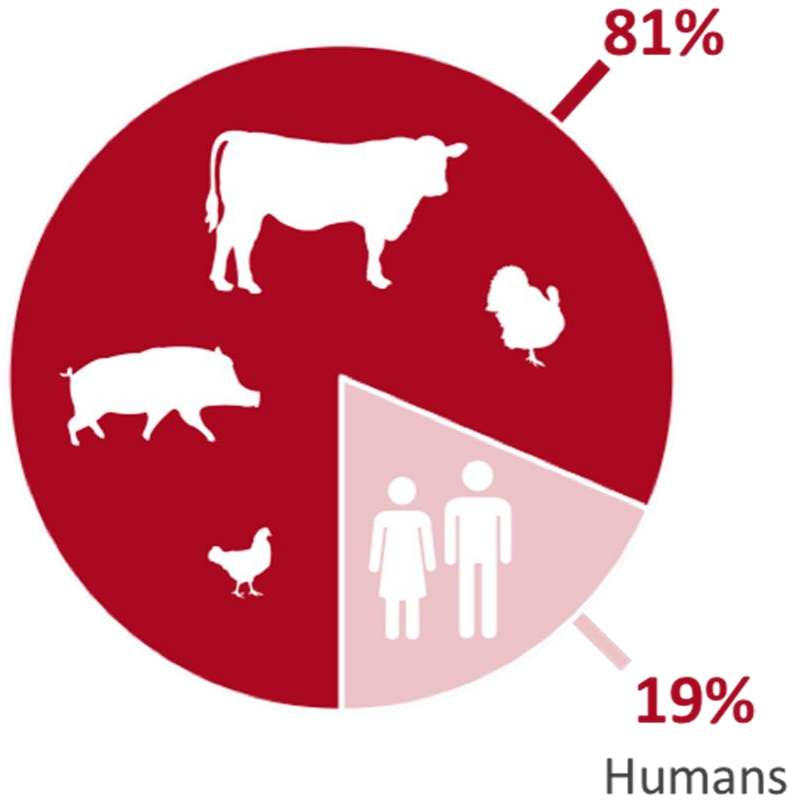
# Royaume Uni : quantités d'antibiotiques consommées (2019)

---



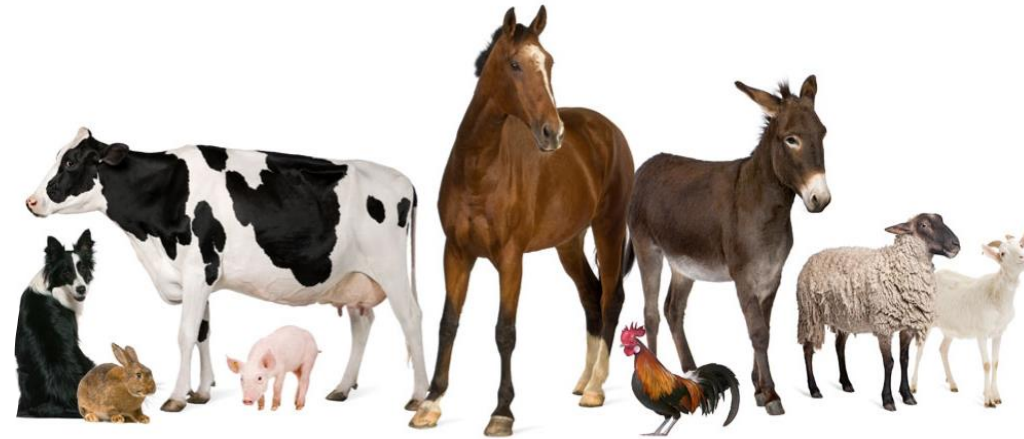
# Etats-Unis : vente des antibiotiques en 2019

---

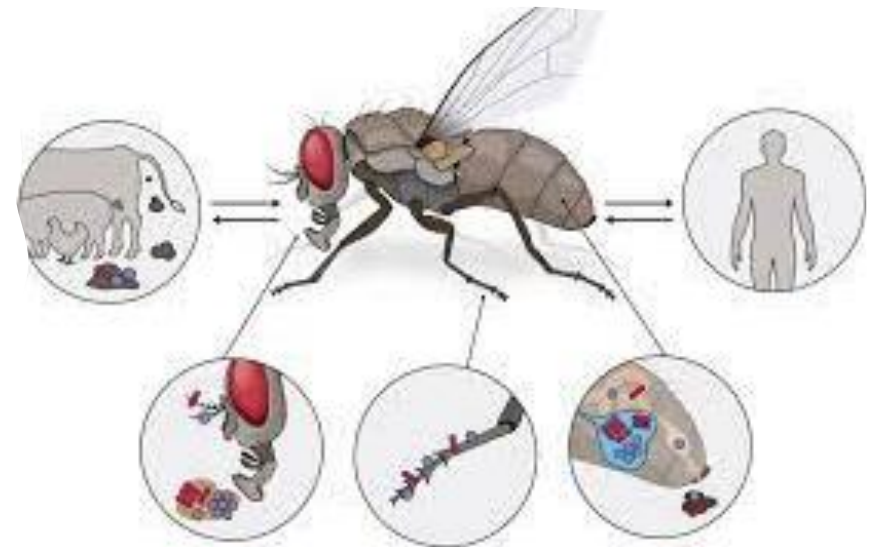


# Quels animaux ?

---



- 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

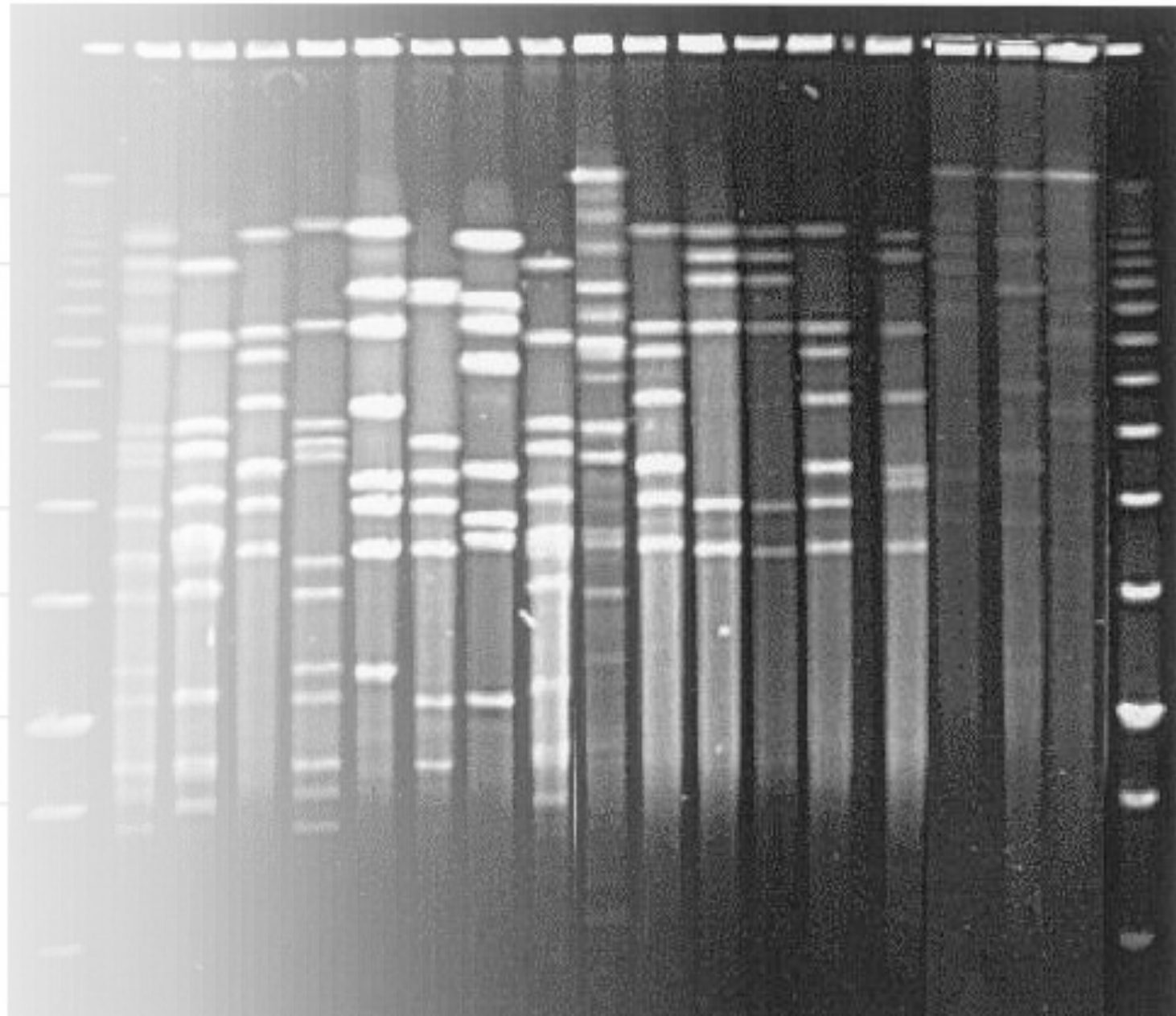
631

437

243

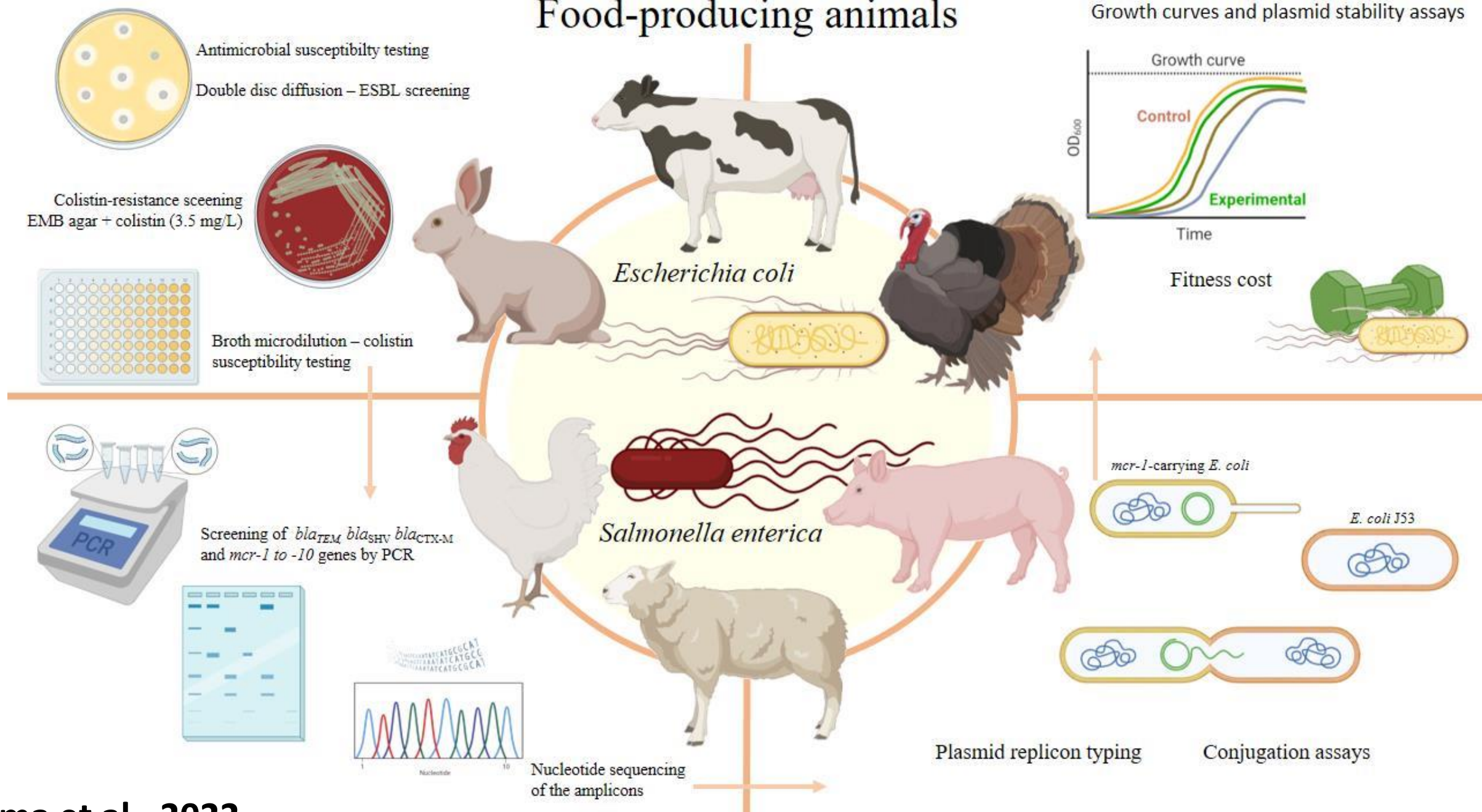
146

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

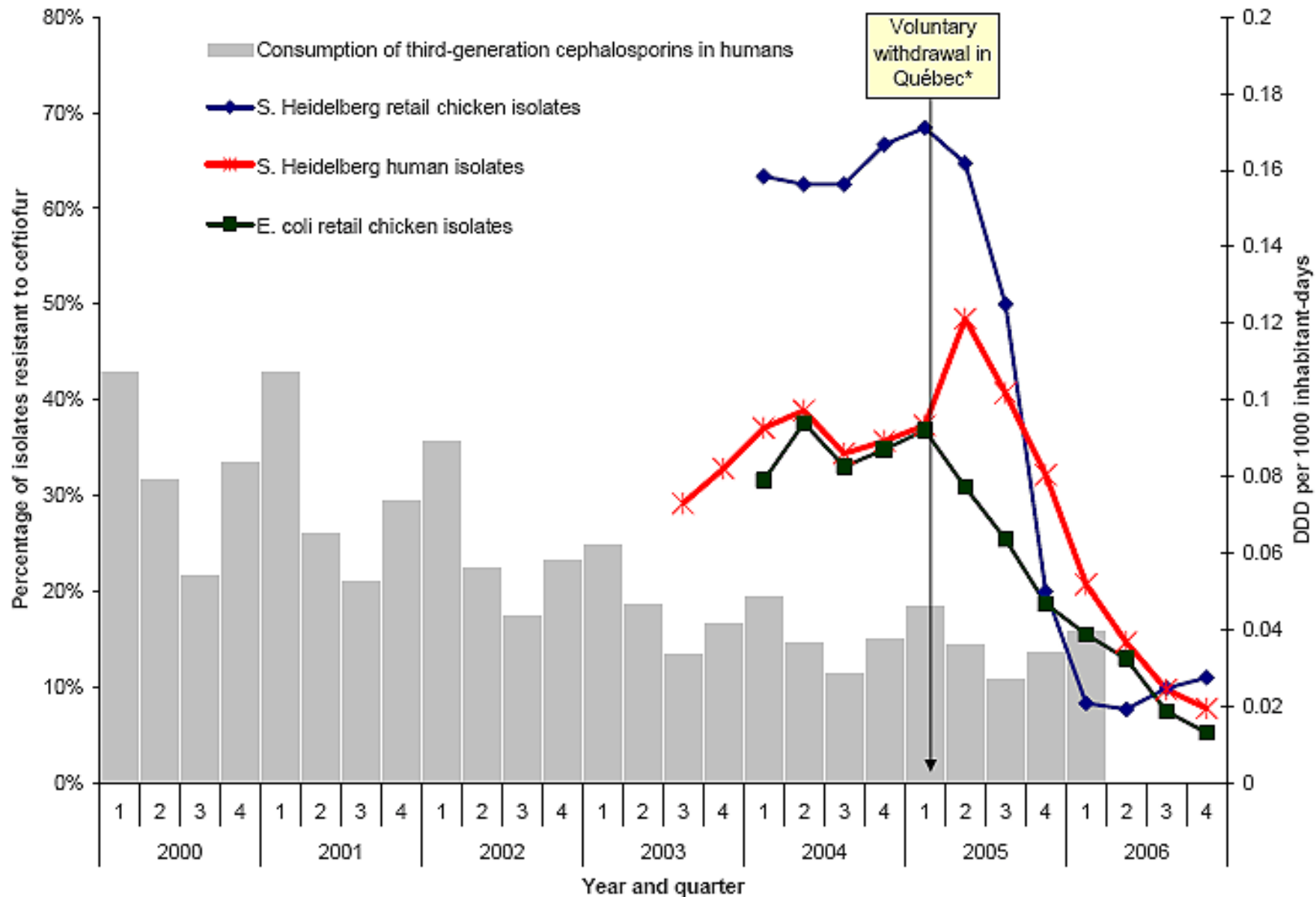


## Lien entre AMU chez les animaux de production et AMR des bactéries de l'homme

---

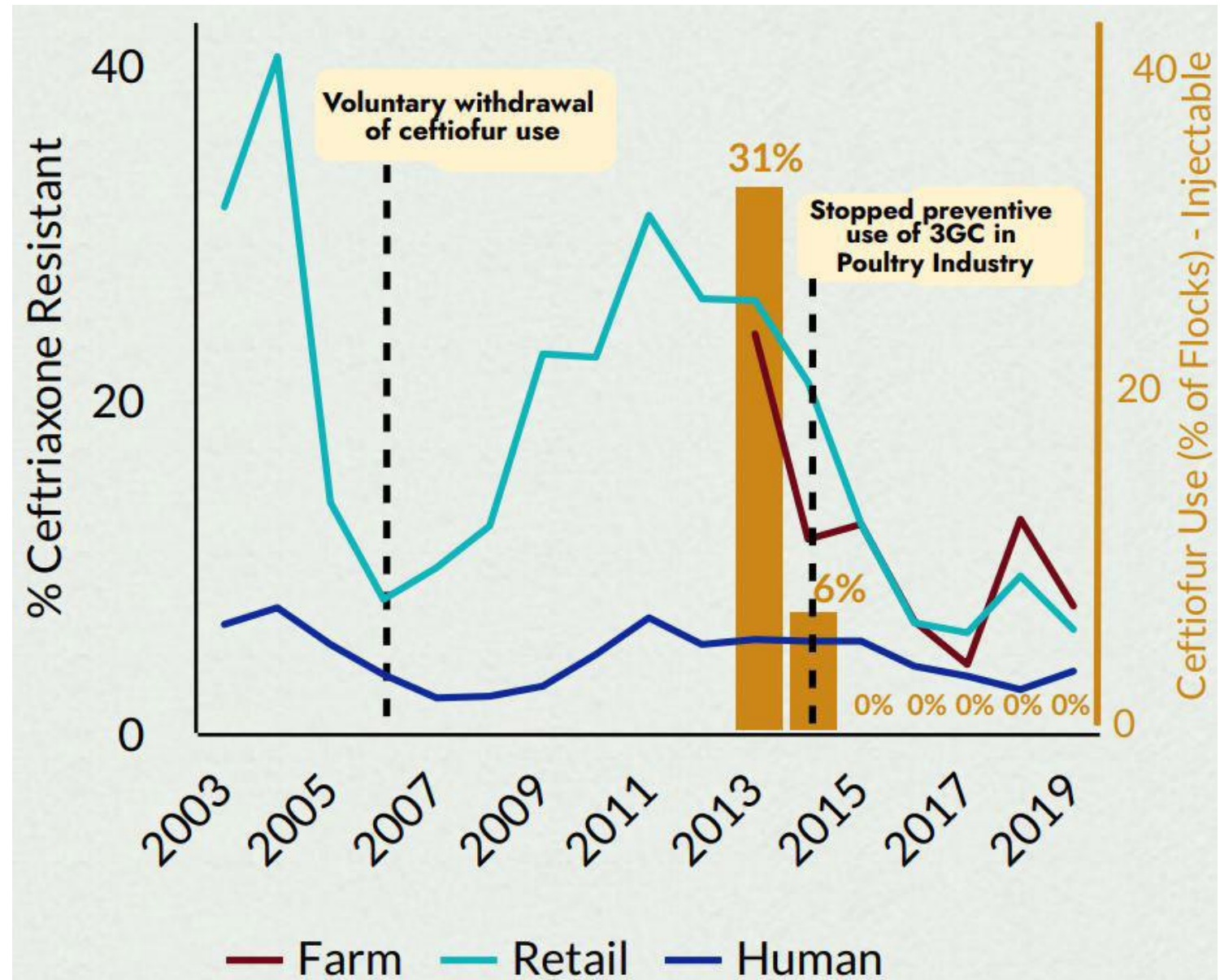
- **Chine** : interdiction de l'utilisation de la **colistine** en avril 2017 comme promoteur de croissance chez les animaux d'élevage → réduction importante de la prévalence d'*E. coli* résistant à la colistine et du gène *mcr-1*, chez le poulet, le porc et l'homme.
- **Canada** - 2005 : arrêt volontaire 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 3<sup>rd</sup> 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<sup>1\*</sup>, L. VAN GOMPEL<sup>1</sup>, H. SCHMITT<sup>1</sup>, A. LIAKOPOULOS<sup>2,3</sup>,  
L. HERES<sup>4</sup>, B. A. URLINGS<sup>4</sup>, D. MEVIUS<sup>2,3</sup>, M. J. M. BONTEN<sup>5</sup> AND  
D. J. J. HEEDERIK<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> *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<sub>CTX-M-1</sub> (n = 8)**, bla<sub>CTX-M-15</sub> (n = 3), bla<sub>CTX-M-27</sub> (n = 2), bla<sub>CTX-M-24</sub> (n = 1), bla<sub>CTX-M-55</sub> (n = 1) et bla<sub>SHV-12</sub> (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. A beagle dog is sitting next to him, with its head resting against his ear and its tongue sticking out, licking his ear. They are both on a bed with white linens. The background is softly blurred, showing what appears to be a living room with warm lighting.

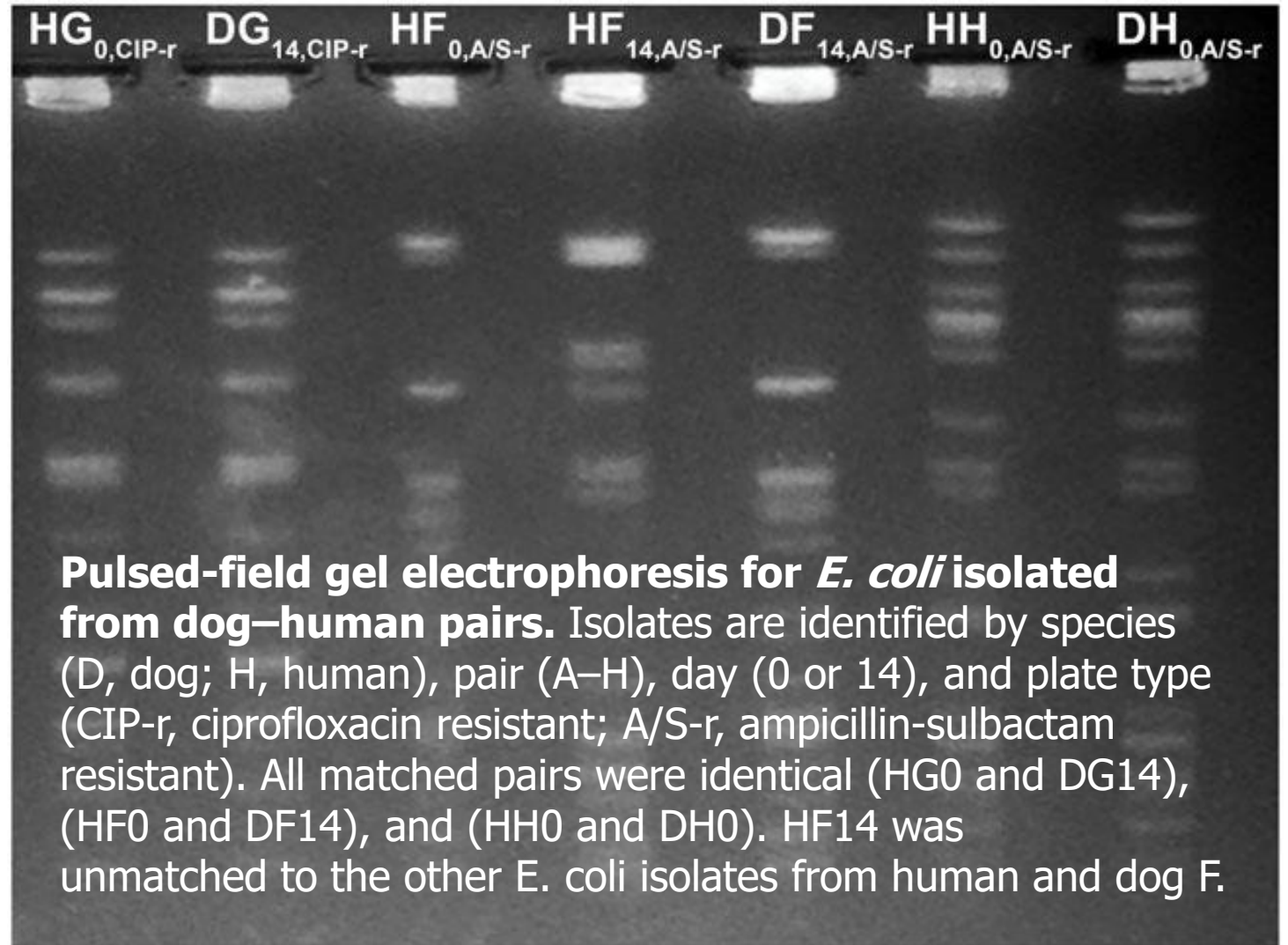
# Rôle des animaux de compagnie

- 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

---

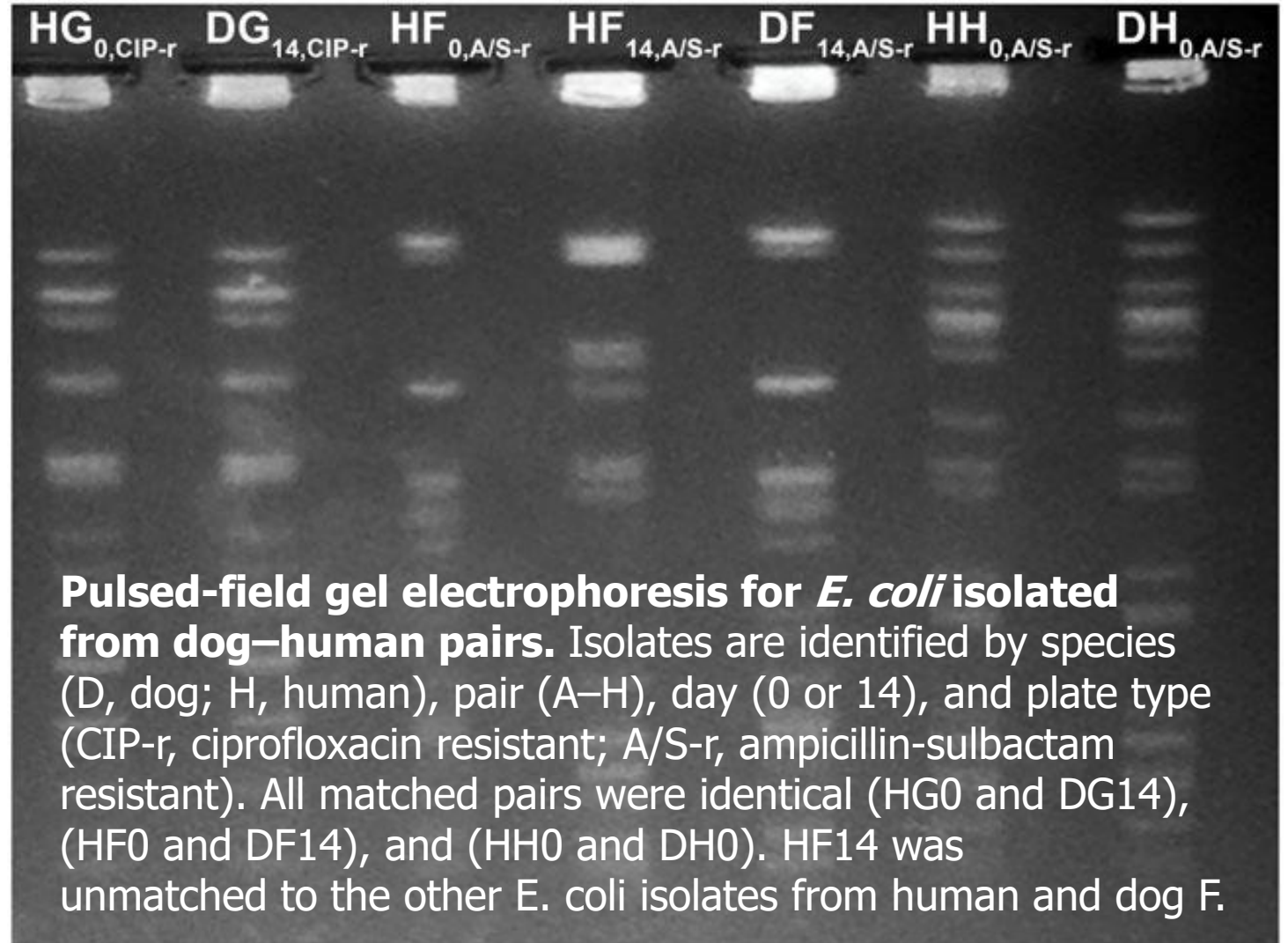
- Partage de clones : chiens 33%, propriétaires 33% et témoins 27%.
- Une paire chien-propriétaire : un isolat de *E. coli* génétiquement identique
- Paire F : gène de résistance à l'ampicilline-sulbactame
- Paire G : gène de résistance à la ciprofloxacine



# 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

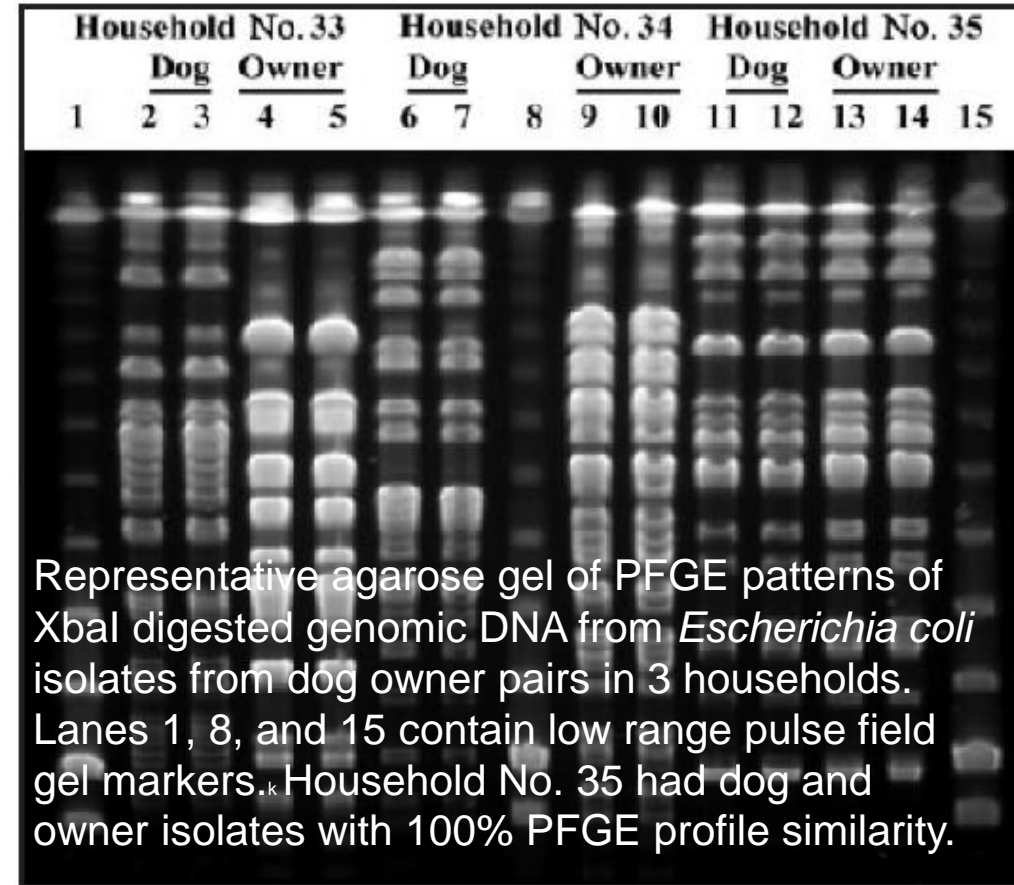
61 paires chien-propritaire sains,  $\geq 6$  mois de cohabitation  
30 humains sains témoins

Les isolats d'*E. coli* avec  $\geq 94$  % 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 field. The background is a blurred outdoor setting with trees and a bright sky.

# Questionnaire

**Stenske et al., 2009**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Taux</b>
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  $\beta$  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.

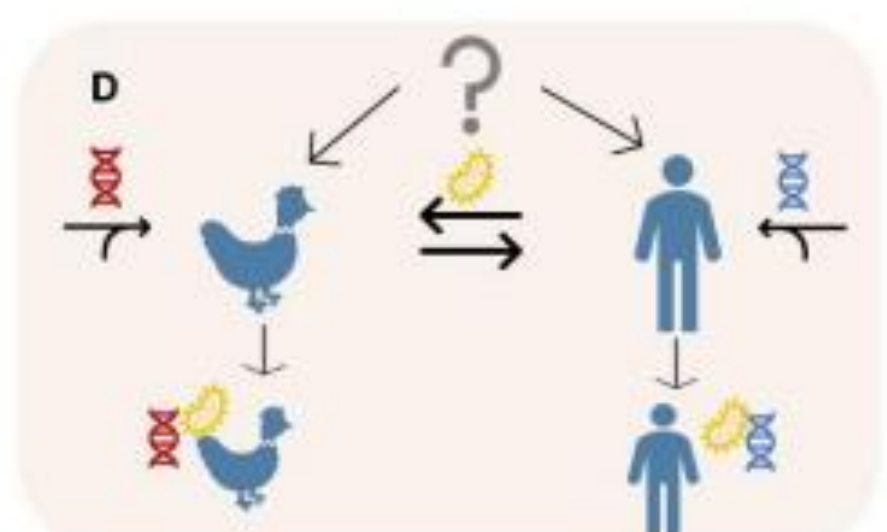
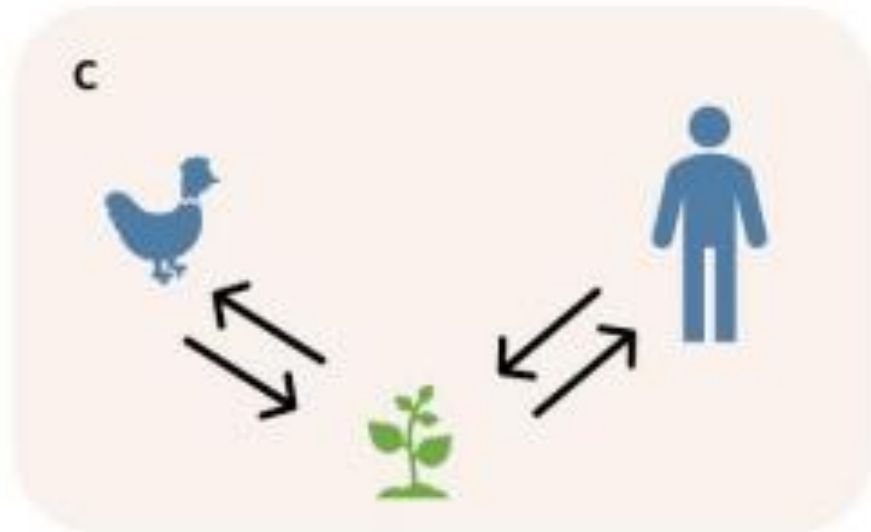
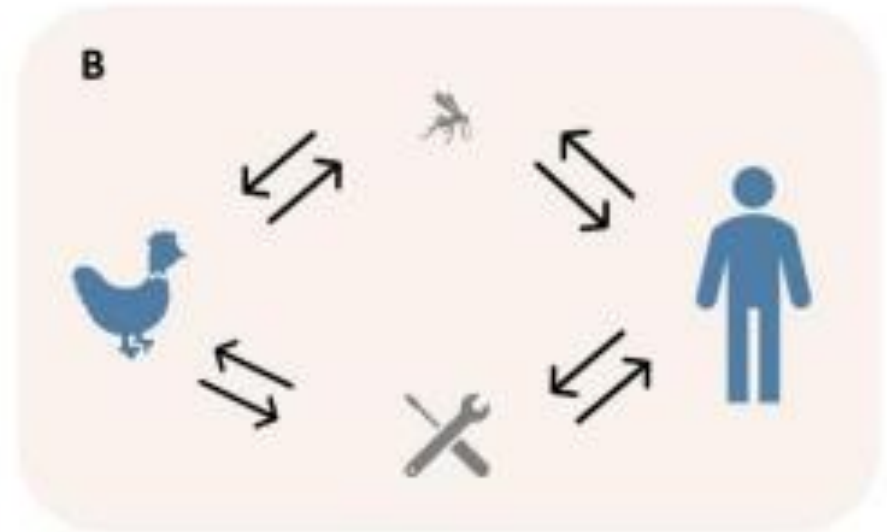
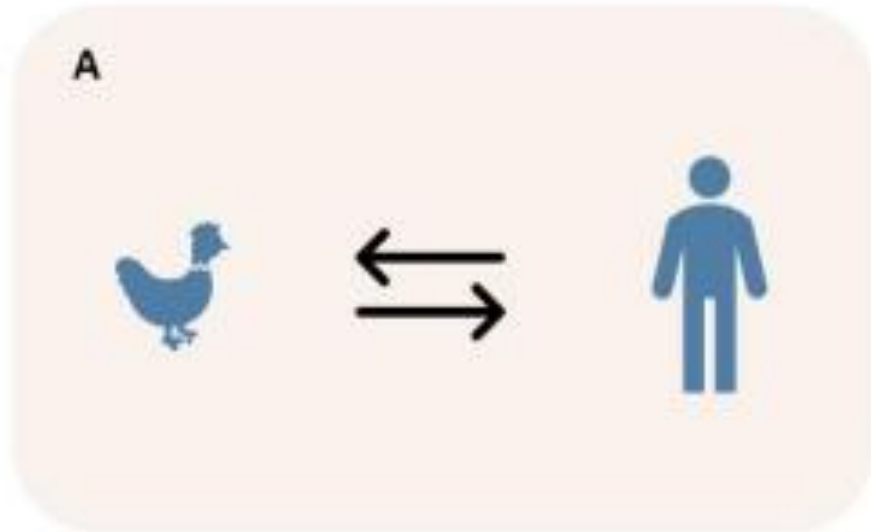


# Conclusions de l'article de Allel et al., 2023

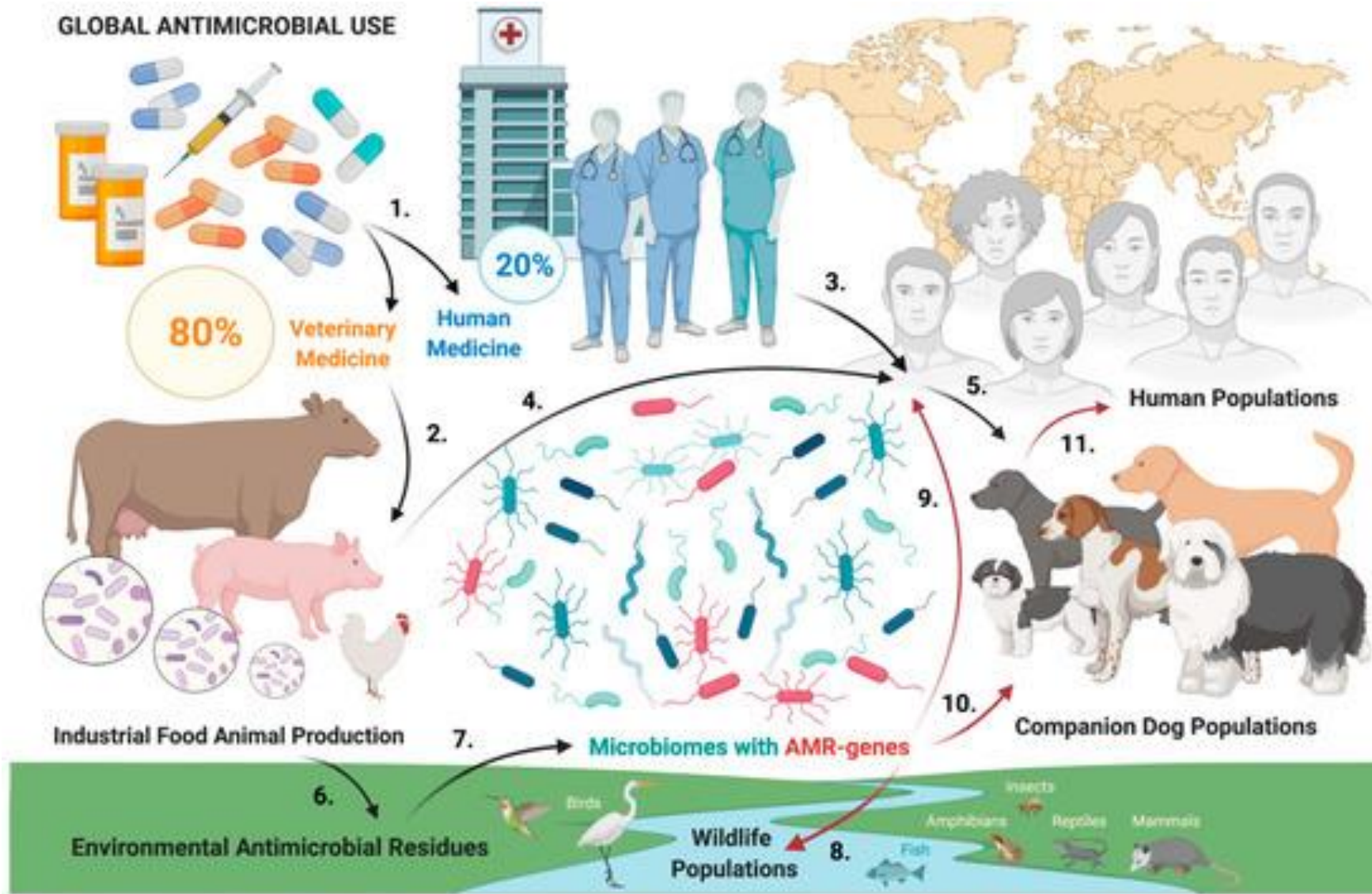
---

- 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.**