

Ce que l'on sait des analyses croisées conso-résistance dans l'environnement

Approche One Health de l'antibiorésistance

Impacts croisés des pratiques humain - animal – environnement

15 novembre 2024





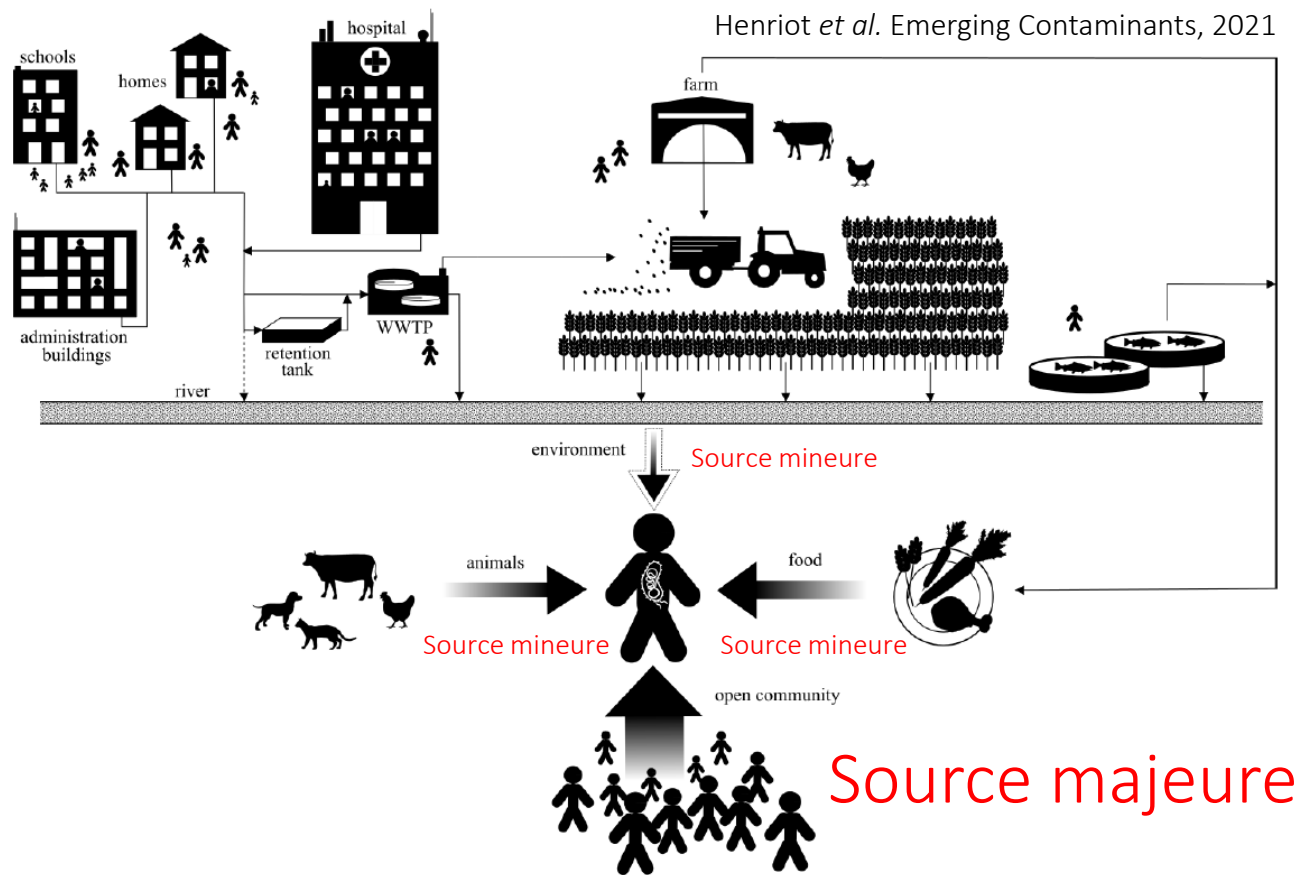
Didier Hocquet, Daniel Martak, Thibault Bourdin

UMR CNRS 6249 Chronoenvironnement

Université de Franche-Comté

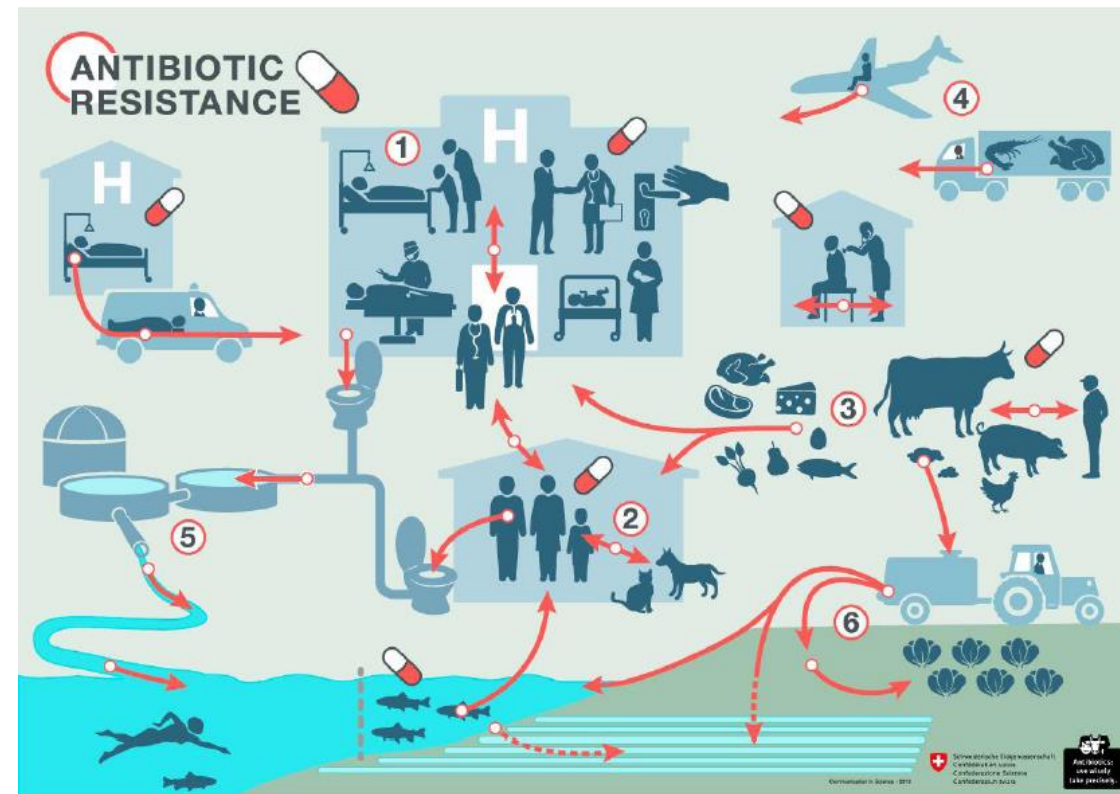
CHU de Besançon

D'où viennent les bactéries résistantes qui nous contaminent ?



Modèle valable dans les pays industrialisés

LMIC – ruraux : Transmissions intersectorielles (Milenkov *et al.* Lancet Microbe 2024)



Harbarth *et al.* ARIC 2015

Transferts animaux - hommes
Miltgen *et al.* JAC 2022

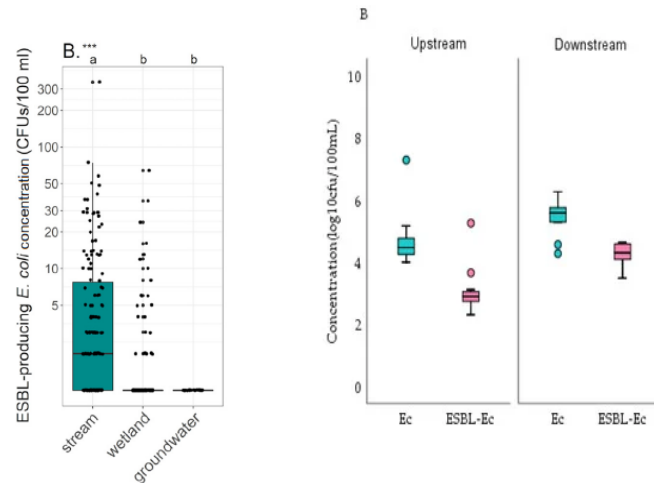
Transferts environnement - hommes
Leonard *et al.* Env Int 2018
Mughini-Gras *et al.* Lancet PH 2019

Transferts alimentation - hommes
Day *et al.* LID 2019

Sornsenee *et al.* Foodborne Pathog Dis 2022
Martak *et al.* CMI 2022
Moon *et al.* Food Contr 2022
Montero *et al.* Front Microb 2021
Muloi *et al.* Nat Microbiol 2022
Cohen Stuart *et al.* Int J Food Microbiol 2012

Quelles concentrations de bactéries résistantes et d'antibiotiques dans l'environnement?

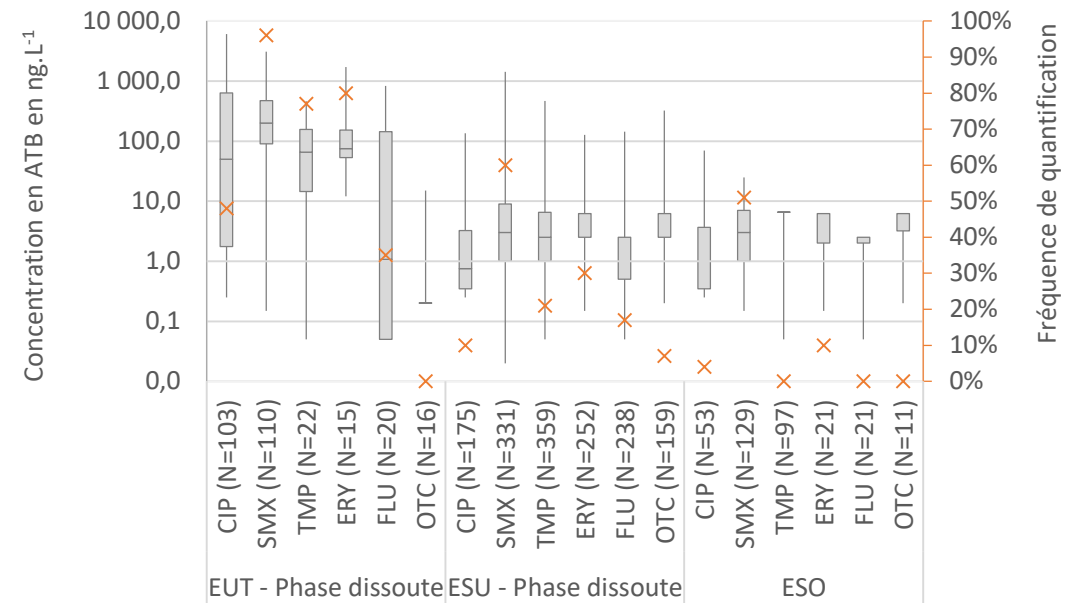
Escherichia coli BLSE



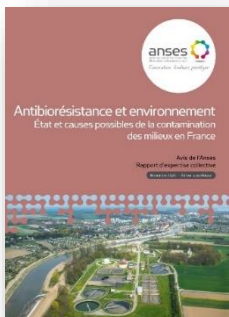
France
Henriot *et al.*
STOTEN 2022

Ghana
Banu *et al.*
Trop Med Infect Dis 2021

Antibiotiques



...et alors ?



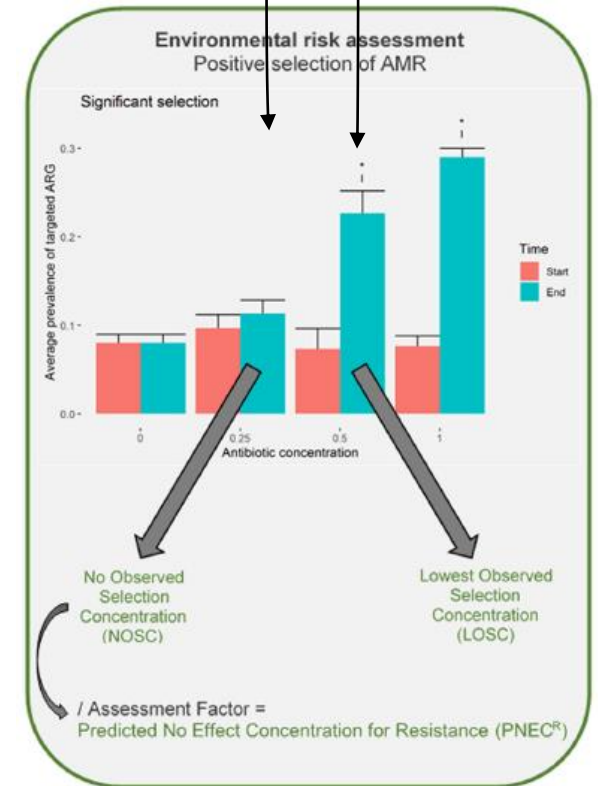
- Évaluation du risque environnemental des antibiotiques
- Mesure le potentiel de sélection de la résistance aux antimicrobiens
- Méthodologie tenant compte des communautés bactériennes mixtes

- Concentration de sélection la plus faible observée (LOSC)
- Concentration sans sélection observée (NOSC)

- Pour la ciprofloxacine

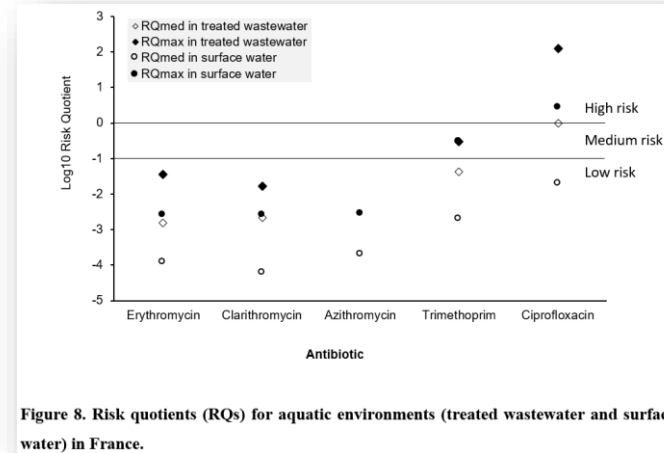
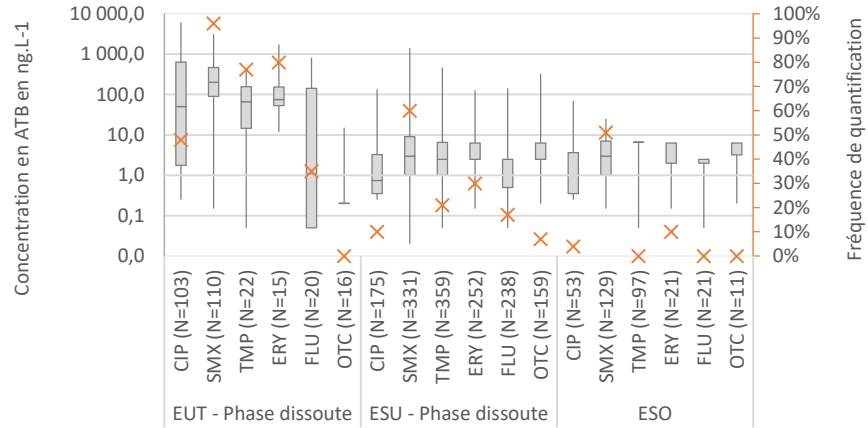
→ LOSC : 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$

→ Concentration estimée sans effet pour la résistance (PNEC-R ; NOSC/10a) 0,05–0,78 $\mu\text{g.L}^{-1}$



^a assessment factor (AF) defined by EMEA

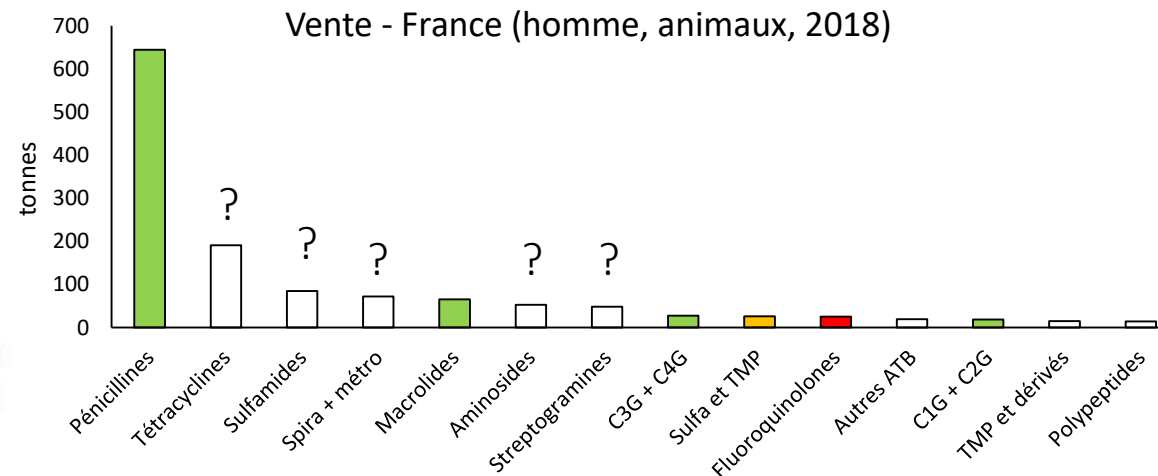
En France : Quels antibiotiques sont à risque de sélectionner la résistance dans l'environnement?



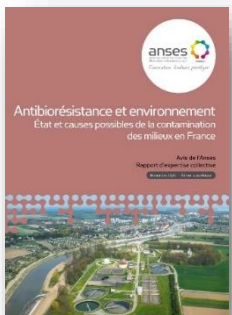
Quotients de risque (max ou median) = concentrations mesurées dans l'eau (max ou médiane) divisées par la PNEC-R

Haenni *et al.* Environ Int 2021 (France)

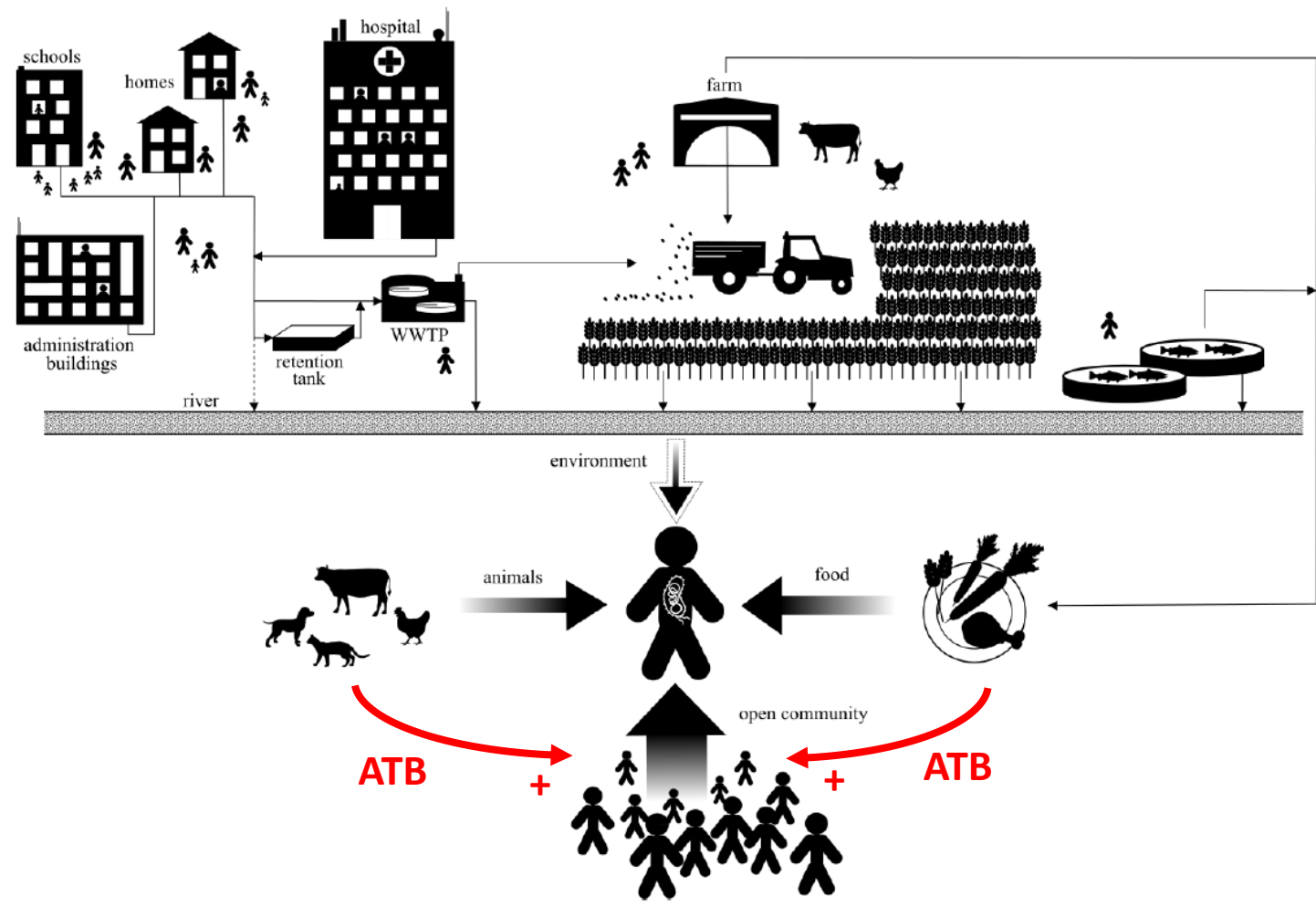
Hayes *et al.* Environ Int 2022 (UK)



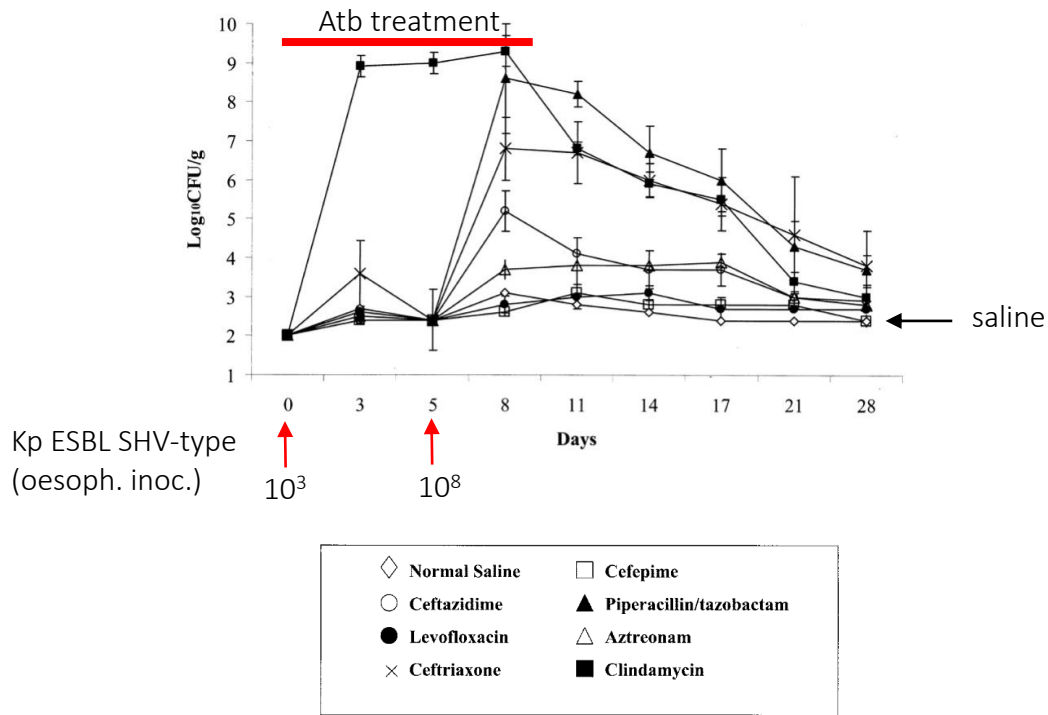
- Localiser les hotspots d'émergence de BMR
- Identifier les ATB à risque de sélection de R
- Manque beaucoup de données (C_{env} , PNEC-R)



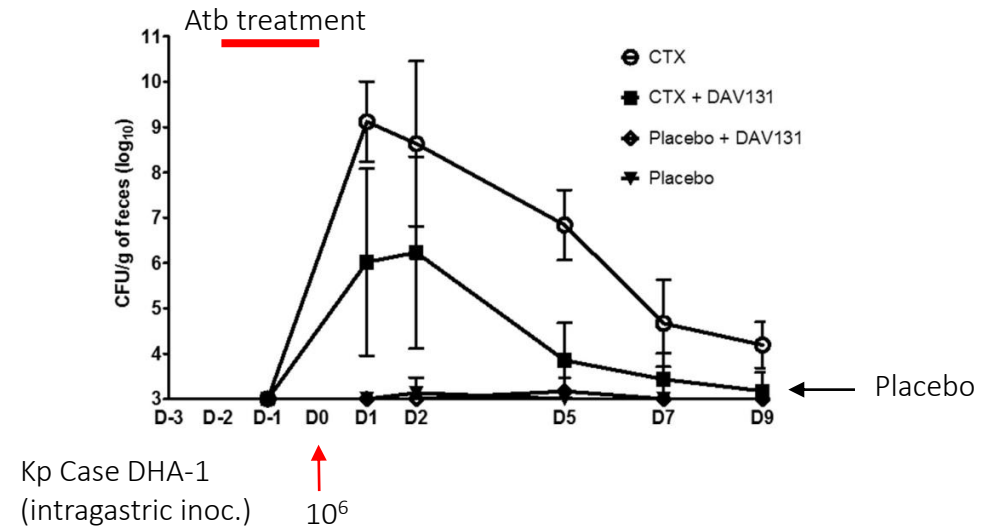
- Si l'environnement n'est pas une source majeure...
- Pourquoi une telle diffusion des BMR chez l'homme ?
- Des faibles concentrations d'ATB favorisent les BMR dans les flores complexes...
- **Les ATB environnementaux = adjuvant d'implantation des BMR chez l'homme ?**



Pas d'implantation d'entérobactéries C3G-R dans l'intestin des souris ne recevant pas d'ATB



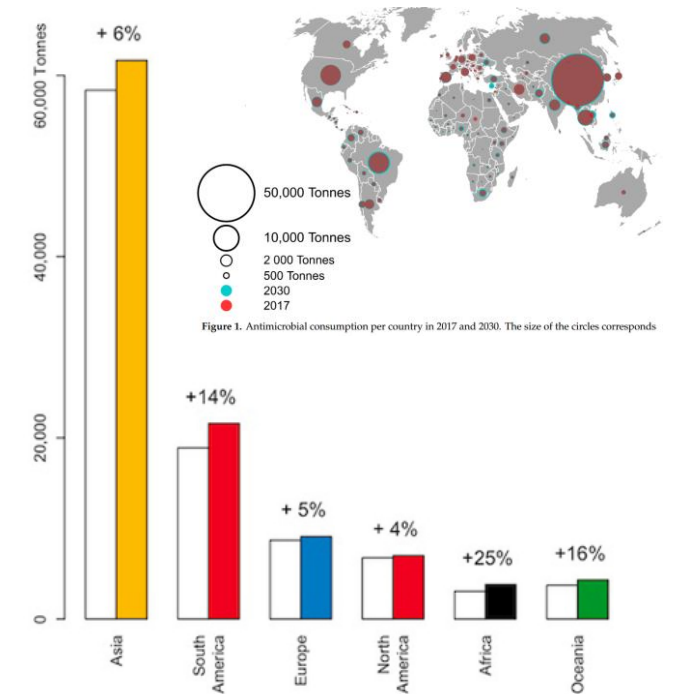
Effet de l'administration sous-cutanée d'antibiotiques sur l'établissement d'une colonisation *par K. pneumoniae* producteur de BLSE chez la souris.
Dose d'atb équivalente aux doses humaines
(Hoyen *et al.* AAC 2003)



Efficacité de DAV131 dans la réduction de la colonisation induite par CTX par la souche PUG-2 de *K. pneumoniae*.
Les densités (log₁₀ CFU/g de fèces) de PUG-2 sont indiquées
(Grall *et al.* AAC 2013)

Antibiotiques dans la nourriture

- ~ 100 000 tonnes d'antibiotiques pour le bétail (2020)
 - 98 échantillons de vollaies au Portugal : 40% positifs avec FQs (38-165 µg/kg)
- Réute d'eaux usées
 - Accumulation dans les legumes à feuilles
 - Feuilles d'épinards d'eau (Chine) : 9-22 µg (norfloxacin)/kg
 - Feuilles fraîches de laitue (USA) : jusqu'à 107 µg (sulfamides)/kg



Pena *et al.* Anal Bioanal Chem 2010

Pan *et al.* J Agric Food Chem 2014

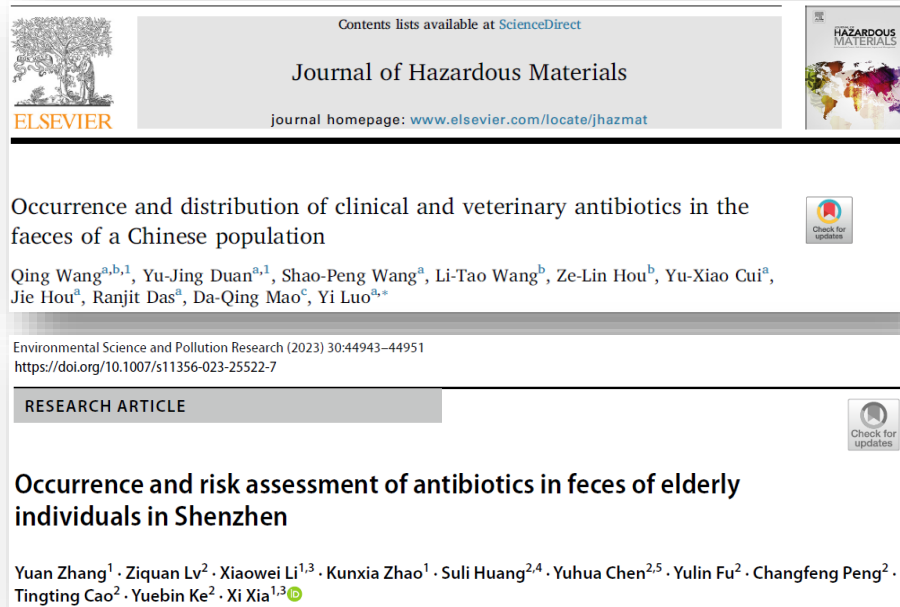
Christou *et al.* Env Res 2019

Zhang *et al.* Environ Pollut 2016

Consommation d'antimicrobiens vétérinaires en 2020 (barres blanches) et consommation prévue pour 2030 (barres colorées).

Mulchandani *et al* PLOS Glob Public Health 2023

Les fécès des personnes saines (non traitées) contiennent des antibiotiques



Age	Mean concentrations (µg/kg)		
	< 8	18-40	> 60
Sulfonamides	7	8	11
Tetracyclines	15	16	18
Quinolones	15	13	17
Macrolides	13	13	15
β-lactams	15	13	15

140 donneurs sains (> 60 ans)
14% positifs avec les fluoroquinolones
Concentration médiane 22,3 µg/kg

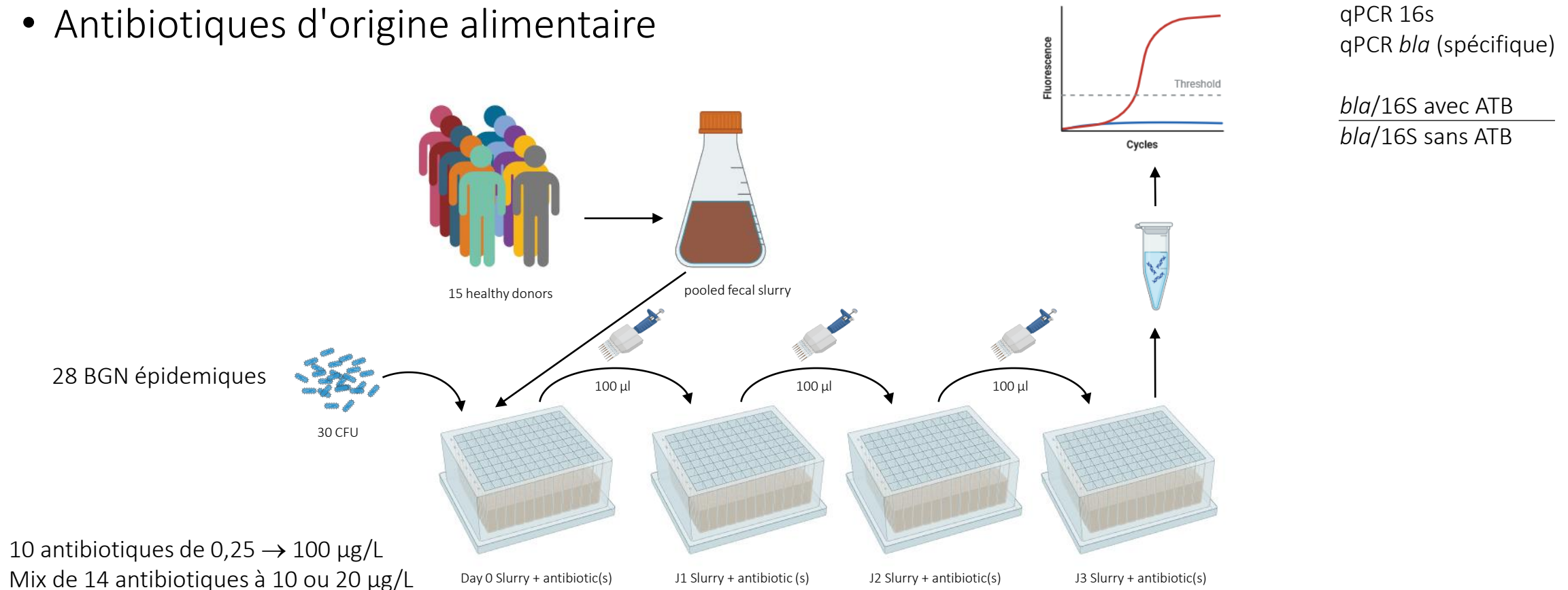
- L'ingestion de résidus ATB expose le microbiote intestinal à des concentrations d'ATB supérieures aux Concentrations Minimales Sélectives...
- ...favorisant la croissance de bactéries potentiellement résistantes (Subirats *et al.* J Food Prot 2019)

Le projet ALIMBRA

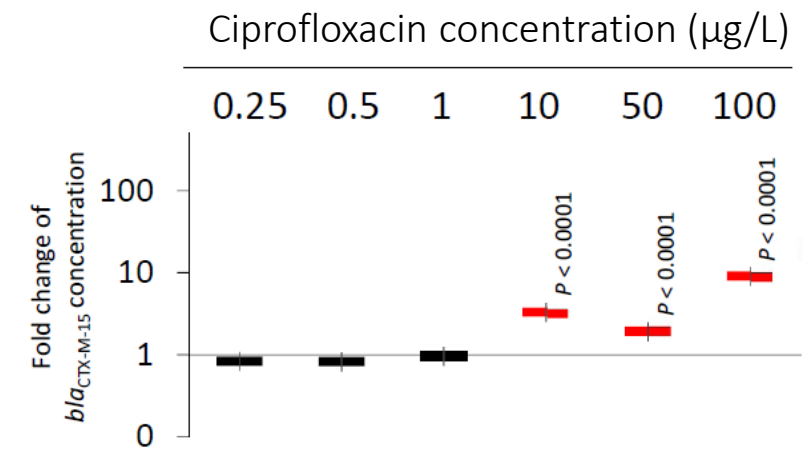


Daniel Martak

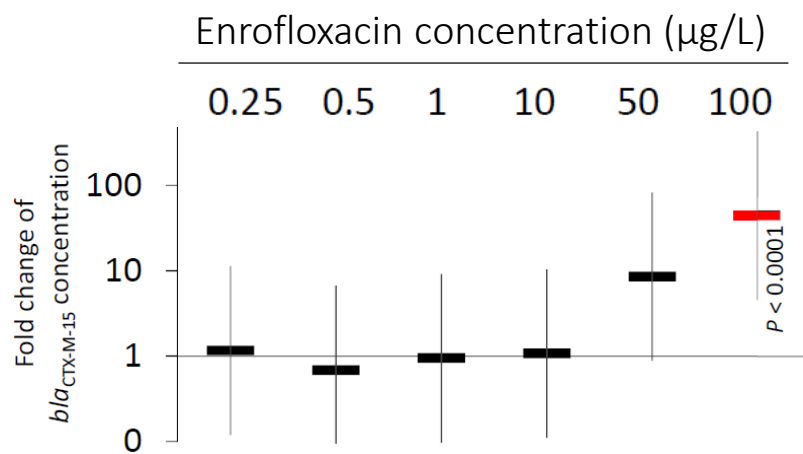
- Hypothèse : Des concentrations d'ATB chez les patients sains favorisent l'implantation de BGN résistantes dans l'intestin humain.
- GNB résistants transmis d'homme à homme
- Antibiotiques d'origine alimentaire



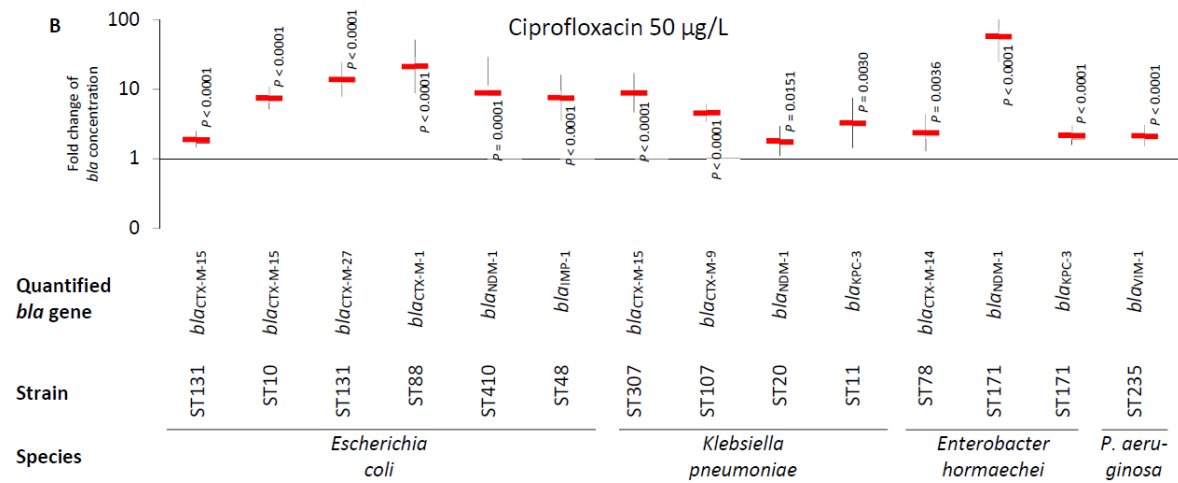
*bla*_{CTX-M-15} de *E. coli* ST131



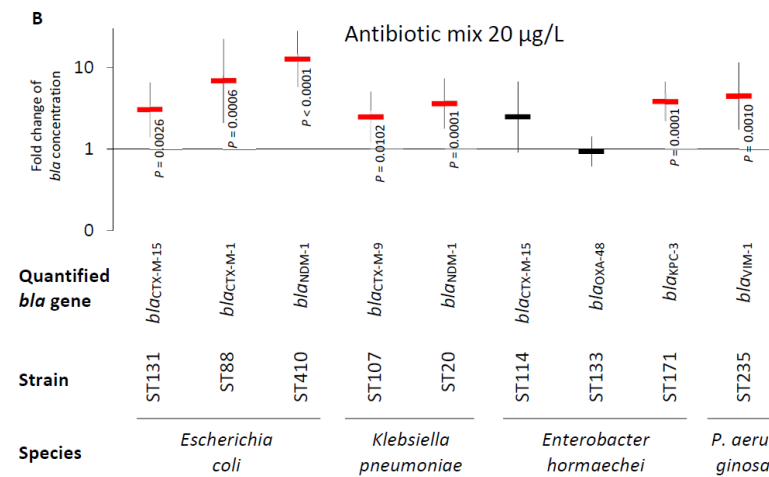
*bla*_{CTX-M-15} de *E. coli* ST10



*bla*_{ESBL/CARBA} de 14/28 des pathogènes majeurs testés sont enrichis par 50 µg/L de ciprofloxacine



*bla*_{ESBL/CARBA} de 7/28 des pathogènes majeurs testés sont enrichis par un mix d'antibiotiques vétérinaires (20 µg/L de chaque)



Exposition de l'homme via l'environnement

- BRA et ATB = mêmes sources



- Certains ATB favorisent la R dans l'environnement (fluoroquinolones, triméthoprimé...)
- Beaucoup de données manquantes (effet cocktail, co-sélection, polluants non-antibiotiques...)
- Environnement, source mineure de bactéries résistantes (pays développés)

Exposition de l'homme via l'environnement

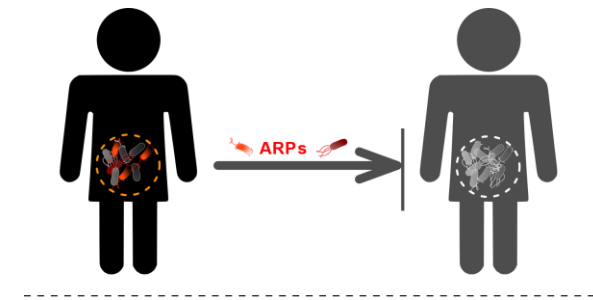
- BRA et ATB = mêmes sources



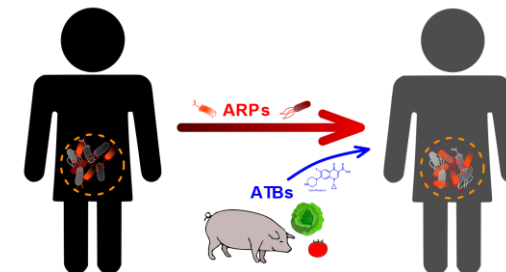
- Certains ATB favorisent la R dans l'environnement (fluoroquinolones, triméthoprimé)
- Beaucoup de données manquantes (effet cocktail, co-sélection, polluants non-antibiotiques...)
- Environnement, source mineure de bactéries résistantes (pays développés)

Exposition de l'homme via l'alimentation

- Microbiote digestif, barrière contre l'implantation des pathogènes ATB-R



- Alimentation, source d'ATB pouvant favoriser leur implantation ?



Merci de votre attention

