

# Pour des aliments sains :

## Savoir maîtriser les risques en alimentation

► Mercredi 28 novembre 2012



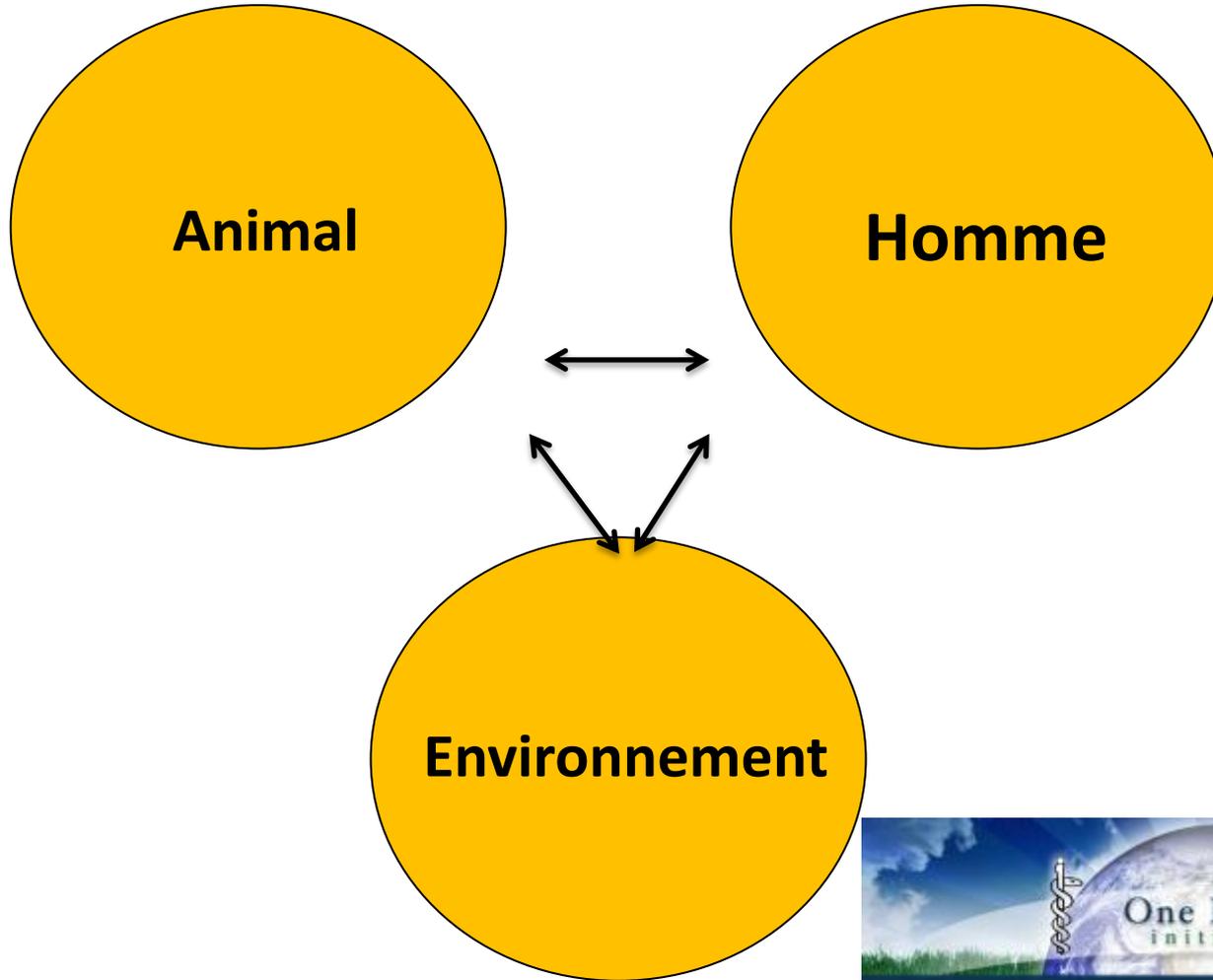
# Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes

- ▶ **Benoît Doublet, Infectiologie et Santé Publique UMR1282, INRA Nouzilly**  
avec la participation d'Alain Bousquet-Mélou (UMR Toxicologie Alimentaire, INRA-ENV Toulouse)  
et de Jean-Yves Madec (Laboratoire ANSES Lyon)



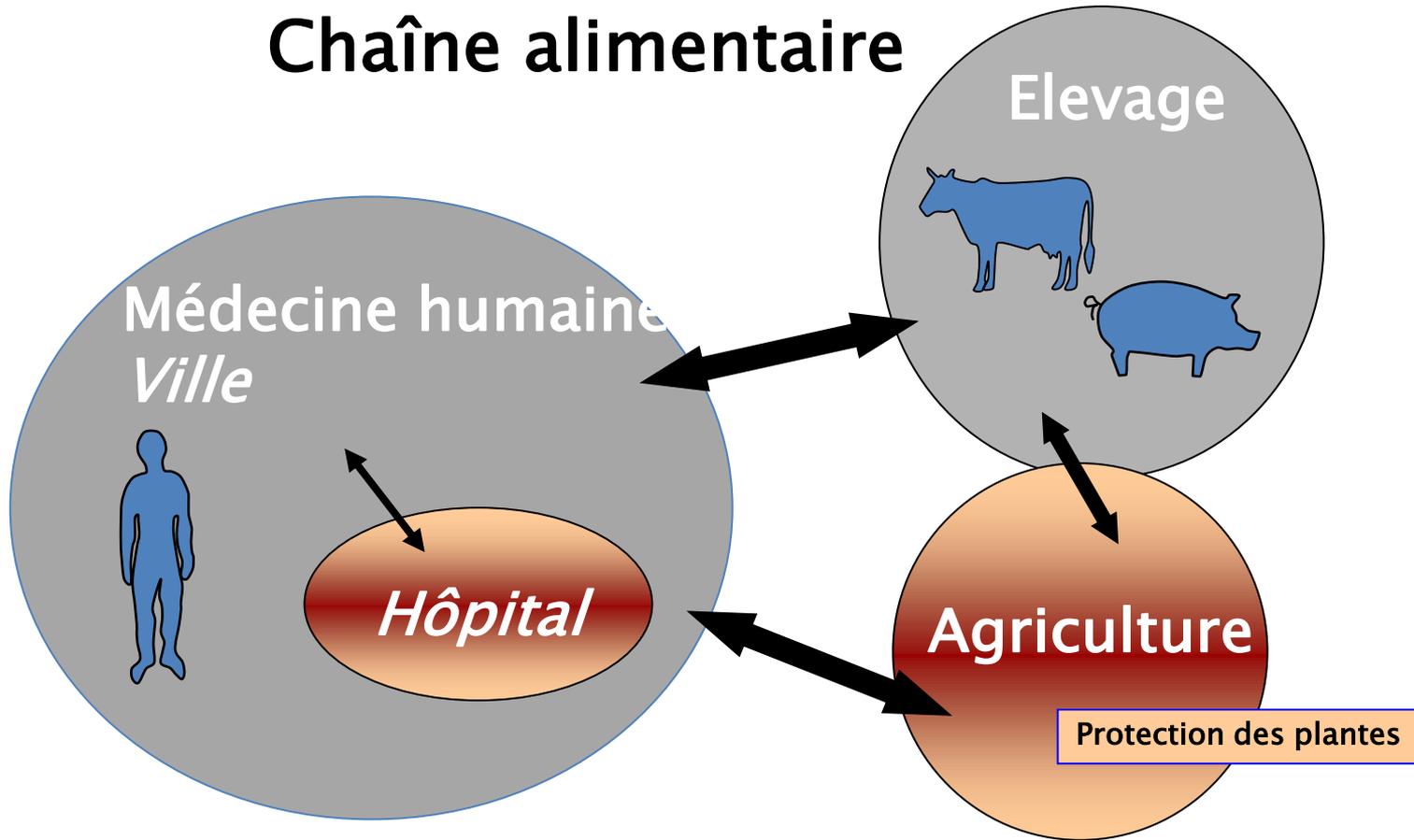


# *One Health: une seule santé*



# Un usage partagé des antibiotiques

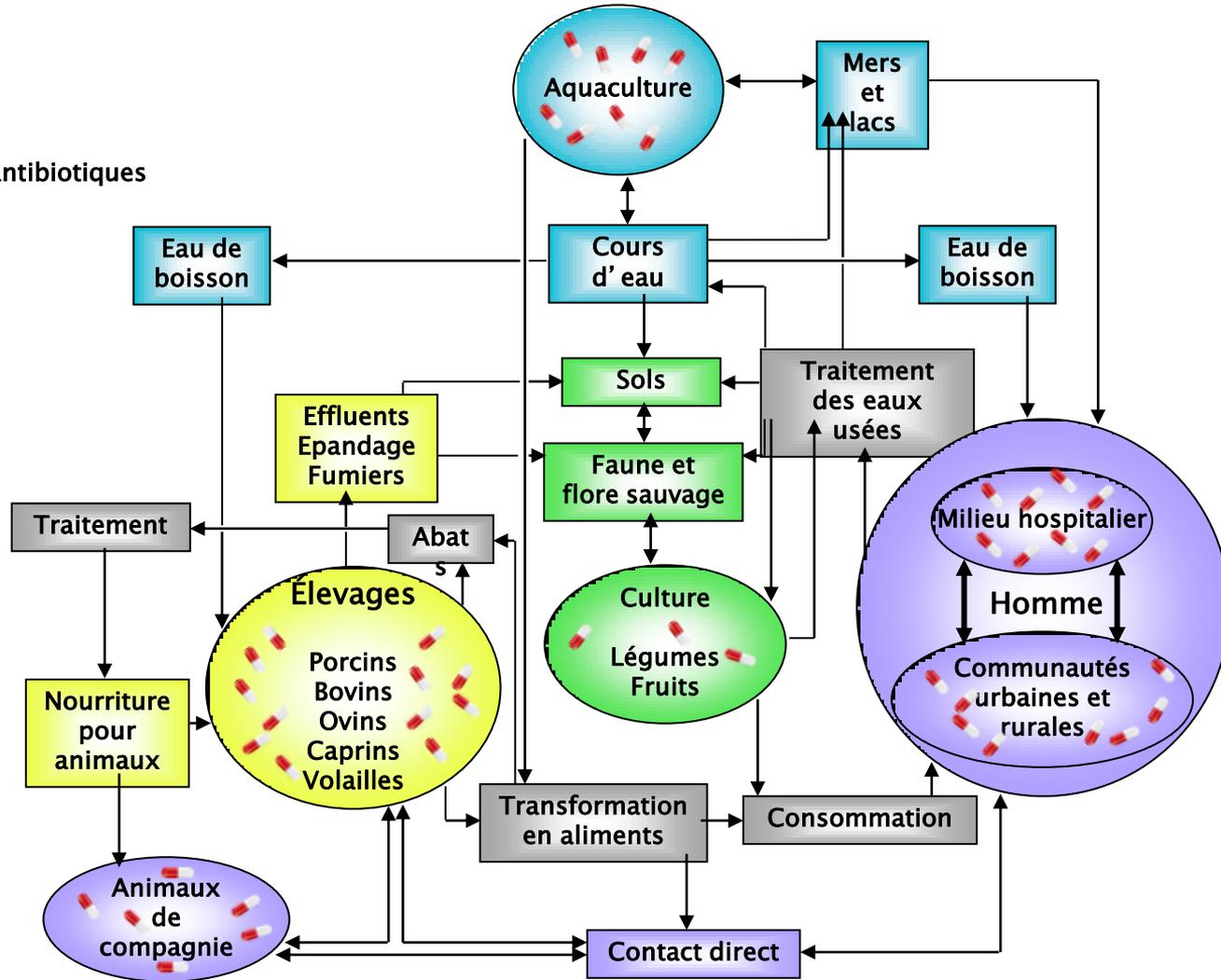
## Chaîne alimentaire



## Environnement

# Un seul et même environnement pour les antibiotiques

 Utilisation d'antibiotiques



(Davies & Davies, 2010)

# Les mêmes bactéries

## Homme / animal

*Escherichia coli*

*Staphylococcus aureus*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Proteus mirabilis*

...

## Animal

*Rhodococcus equi*

*Streptococcus uberis*

*Streptococcus equi*

*Mannheimia haemolytica*

...

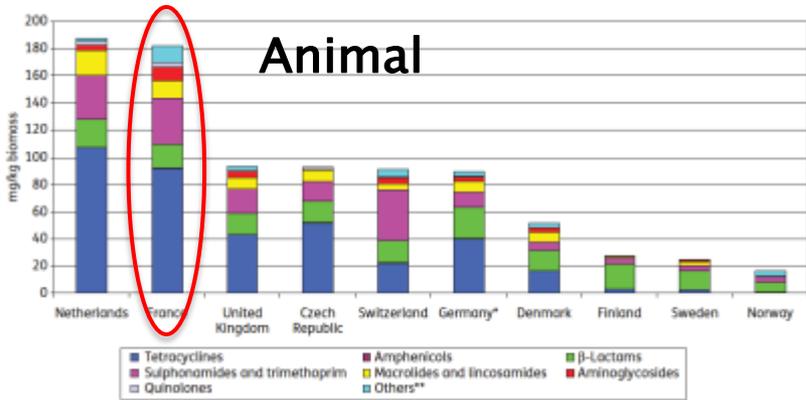
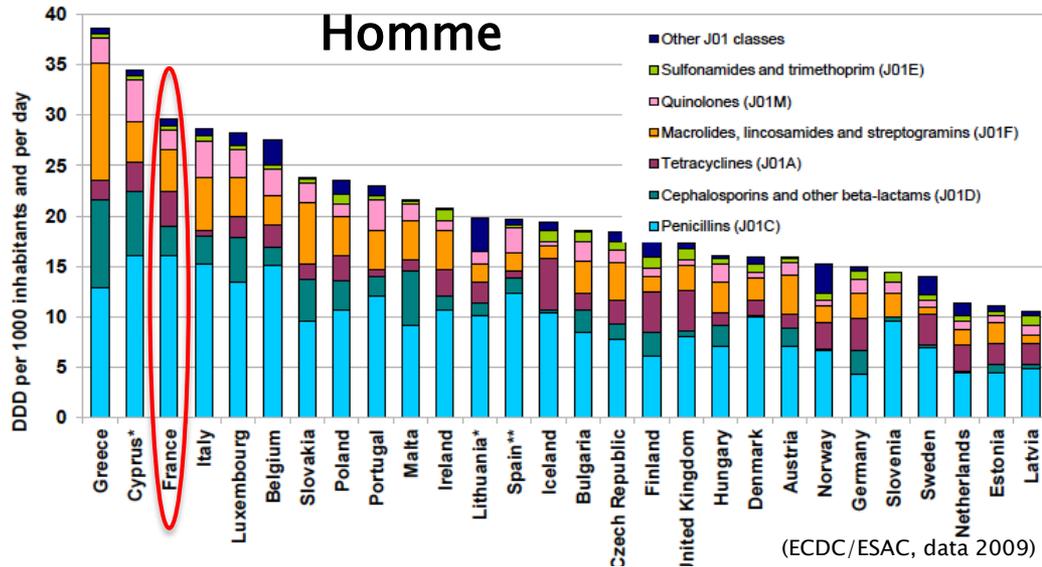
## Bactéries zoonotiques

*Salmonella*

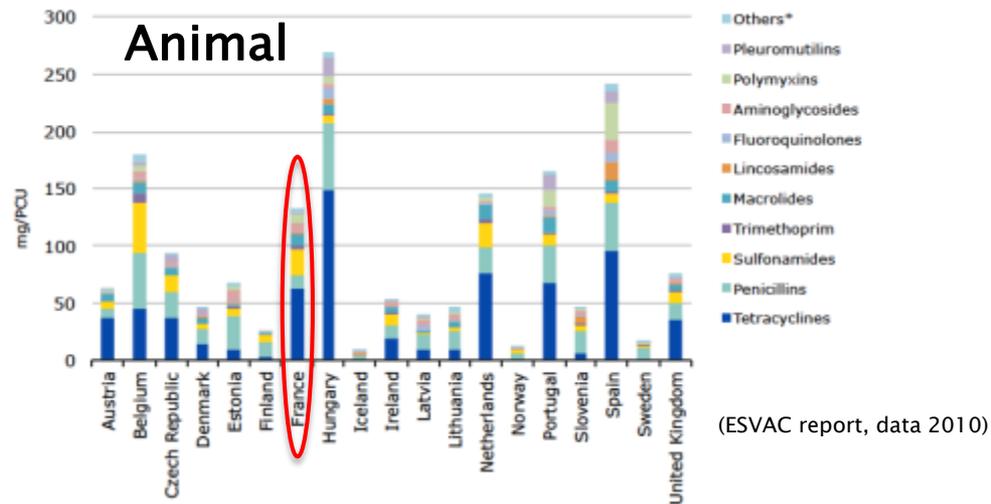
*Campylobacter*

...

# Les mêmes antibiotiques



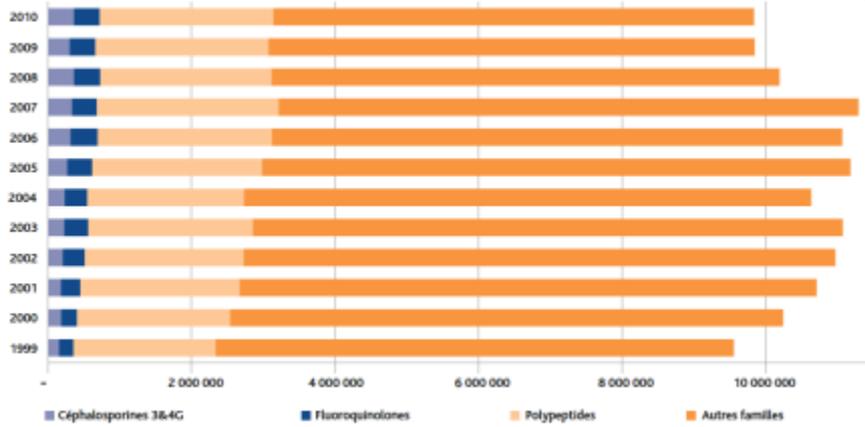
(Grave et al., 2010 JAC)



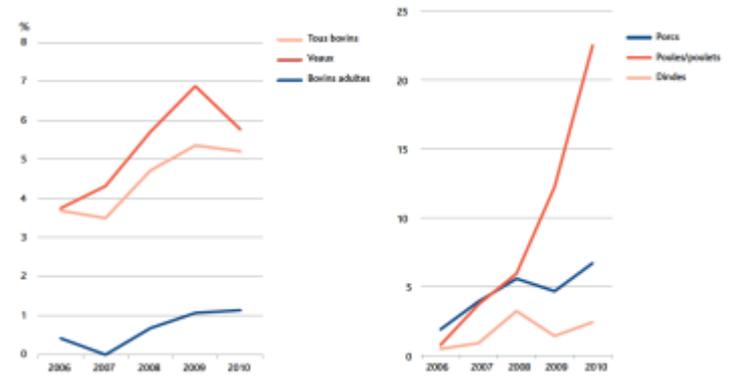
(ESVAC report, data 2010)

# Lien entre usage et résistance

## Animal



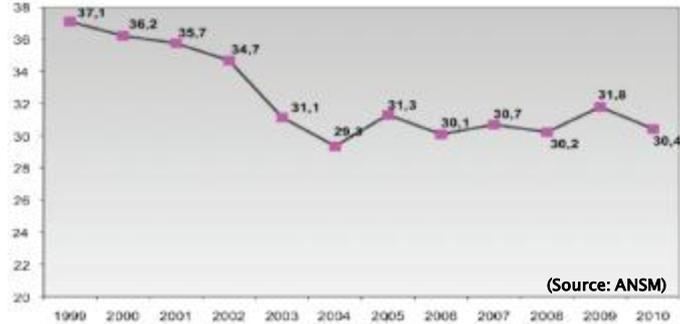
Tonnages de poids vif (Anses-ANMV)



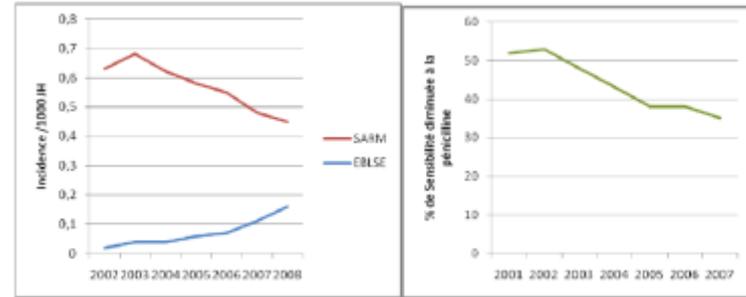
*E. coli* non sensible au ceftiofur (Resapath, 2010)

## Homme

DDJ/1000H/J

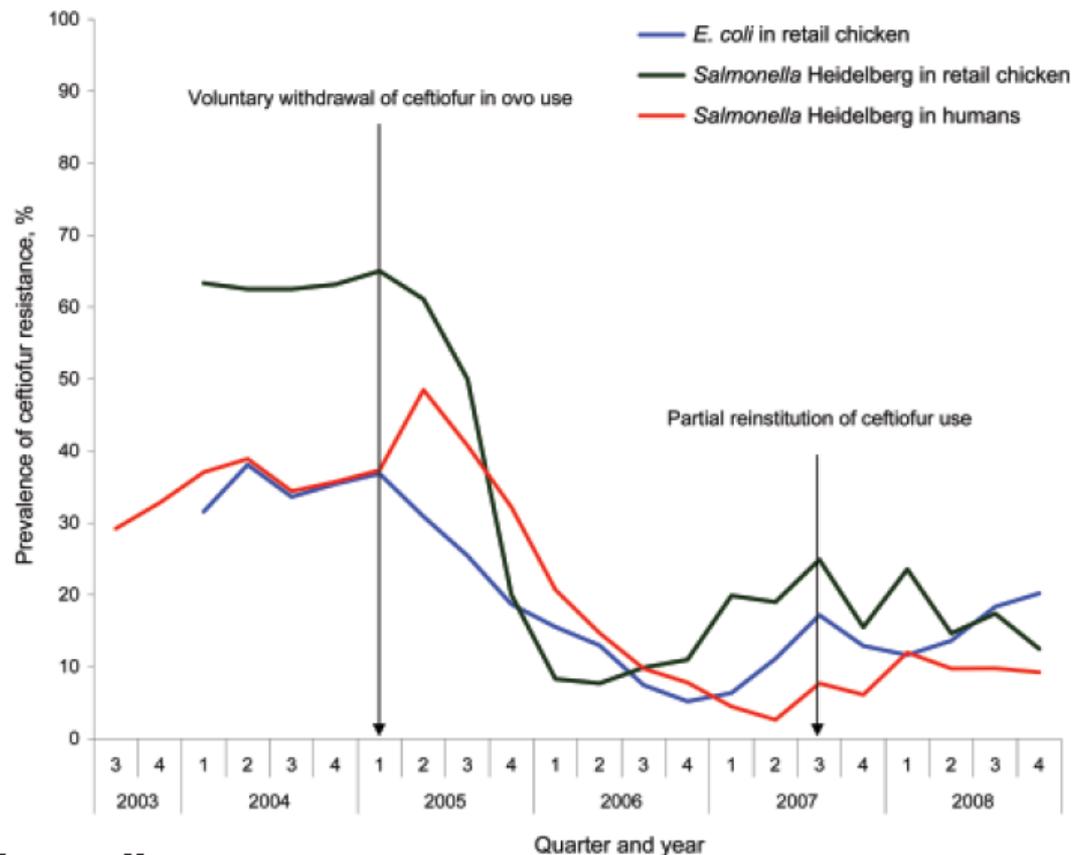


(Source: ANSM)



➔ Tout usage antibiotique sélectionne de la résistance

# Lien entre usage et résistance

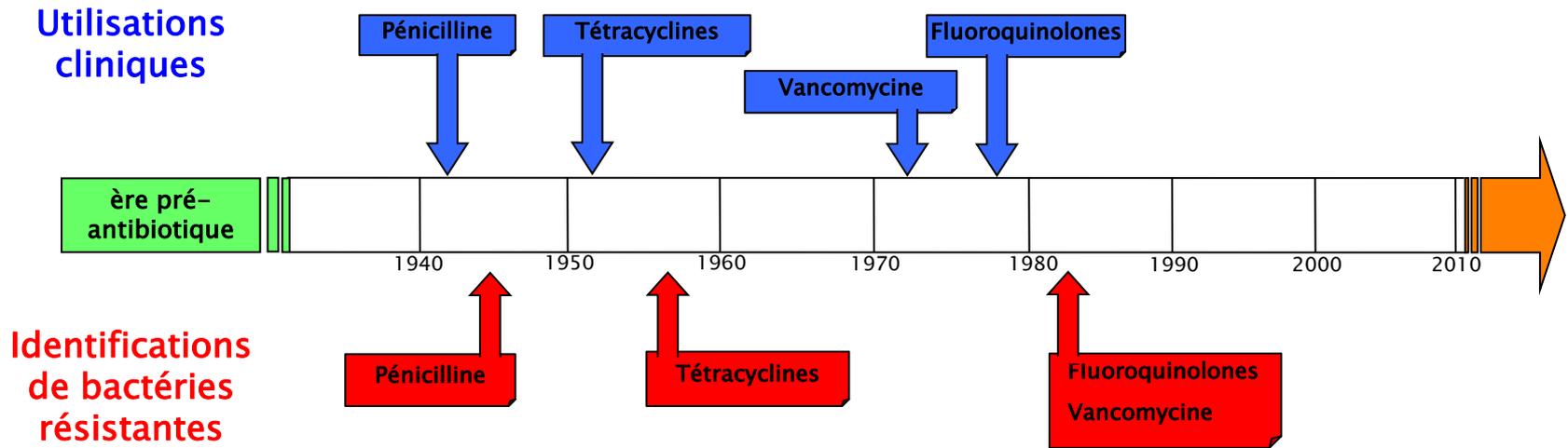


## Ceftiofur Resistance in *Salmonella enterica* Serovar Heidelberg from Chicken Meat and Humans, Canada

Lucie Dutil, Rebecca Irwin, Rita Finley, Lai King Ng, Brent Avery, Patrick Boerlin, Anne-Marie Bourgault, Linda Cole, Danielle Daignault, Andrea Desruisseau, Walter Demczuk, Linda Hoang, Greg B. Horsman, Johanne Ismail, Frances Jamieson, Anne Maki, Ana Pacagnella, and Dylan R. Pillai

# L'antibiorésistance

## Un phénomène ancien et bien connu



1928 Découverte de la pénicilline

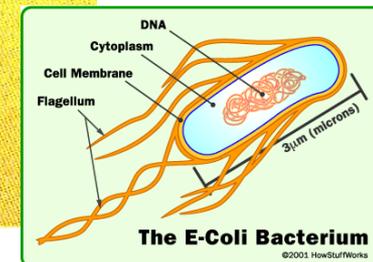
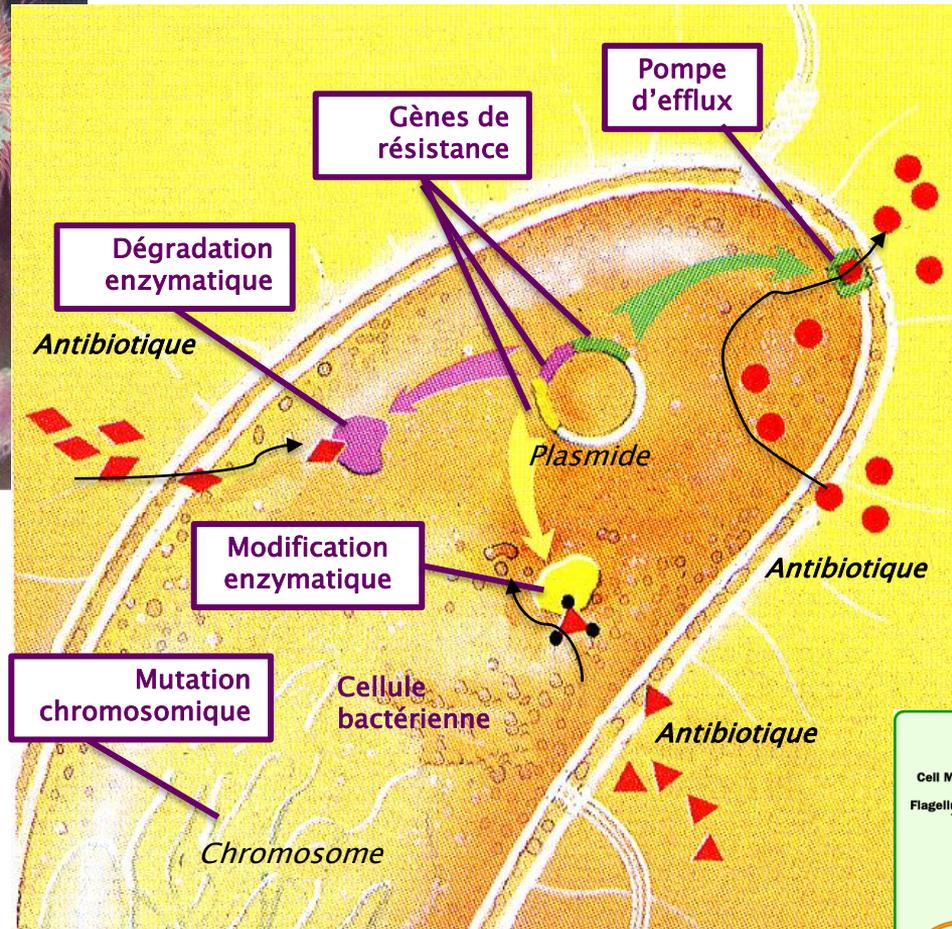
1943 Introduction de la pénicilline

1950 59% des souches hospitalières sont résistantes à la pénicilline

1990 La résistance à la pénicilline dépasse 95% dans la plupart des hôpitaux

Résistance à la pénicilline chez *Staphylococcus aureus* (OMS, 2007).

# Mécanismes moléculaires de résistance aux antibiotiques

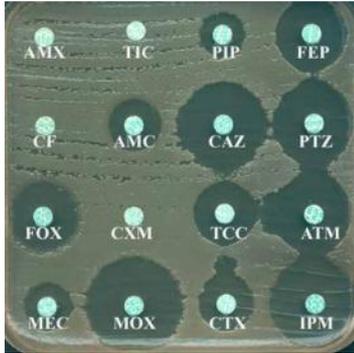


# Résistances problématiques pour l'Homme

## Antibiotiques critiques

- ❑ Principales Entérobactéries concernées: *E. coli*, *Salmonella*
- ❑ Principales résistances émergentes au cours des 10 dernières années:
  - Résistance aux **fluoroquinolones** (FQ) chez *Salmonella*
  - Résistance aux **céphalosporines de troisième génération** (C3G) chez *E. coli* et *Salmonella*
- ❑ Résistances combinées FQ–C3G: risques d'échecs thérapeutiques chez l'Homme

# Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE)



Haut niveau de résistance aux C3G

Enzymes du groupe CTX-M

Localisation plasmidique



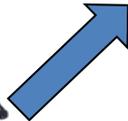
# Dissémination de la résistance

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dkr014

**Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase  $bla_{CTX-M-1}$  gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France**

Jean-Yves Madec<sup>1\*</sup>, Benoît Doublet<sup>2</sup>, Cécile Ponsin<sup>1</sup>, Axel Cloeckaert<sup>2</sup> and Marisa Haenni<sup>1</sup>

*Salmonella*



**Le même plasmide  
CTX-M-1 / IncI1 / ST3**

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, 1229–1233  
doi:10.1093/jac/dkn131  
Advance Access publication 26 March 2008

JAC

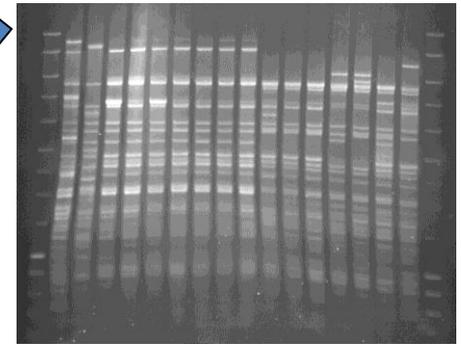
Multilocus sequence typing of IncI1 plasmids carrying extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* and *Salmonella* of human and animal origin

Aurora García-Fernández<sup>1</sup>, Giuseppina Chiaretto<sup>2</sup>, Alessia Benini<sup>1</sup>, Laura Villa<sup>1</sup>, Daniela Fortini<sup>1</sup>, Antonia Ricci<sup>2</sup> and Alessandra Cogli<sup>1\*</sup>

*Escherichia coli*



France, Belgique...



*Salmonella*

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2010, p. 4484–4486  
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00460-10  
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 10

IncI1 Plasmid Carrying Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase Gene  $bla_{CTX-M-1}$  in *Salmonella enterica* Isolates from Poultry and Humans in France, 2003 to 2008<sup>v</sup>

Axel Cloeckaert,<sup>1\*</sup> Karine Praud,<sup>1</sup> Martine Lefevre,<sup>2</sup> Benoît Doublet,<sup>1</sup> Maria Pardos,<sup>2</sup> Sophie A. Granier,<sup>3</sup> Anne Brisabois,<sup>3</sup> and François-Xavier Weill<sup>2</sup>

# Le flux de résistance: animal-Homme ou Homme-animal?

Des exemples documentés:

Toxi-infections alimentaires, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E.coli*: animal-Homme.

LA-MRSA CC398, Eleveur porc, Pays-Bas, 2006: animal-Homme.

USA300-MRSA, chien: Homme-animal (Haenni et al, 2012).

MRSA, clone Geraldine, mammite bovine: Homme-animal (Haenni et al, 2011).

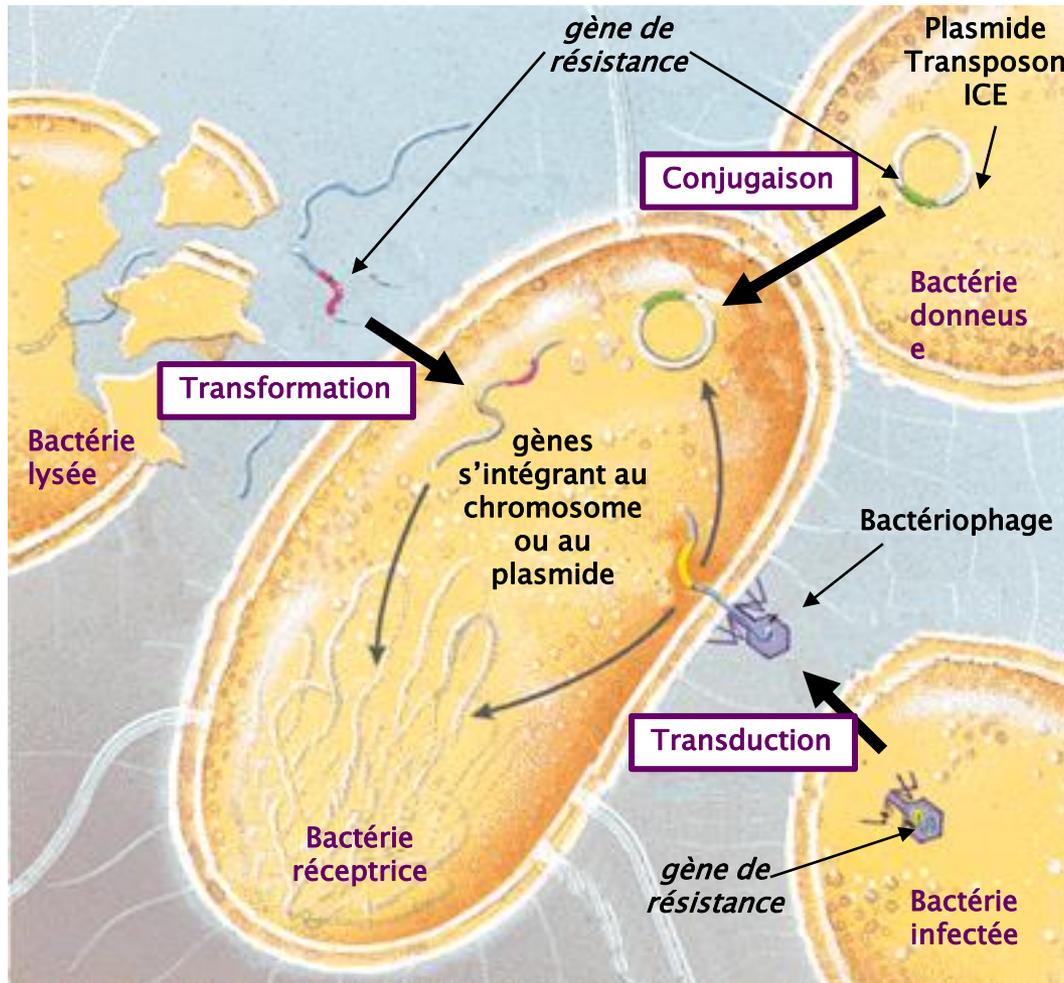


animal ↔ Homme

Homme ↔ animal

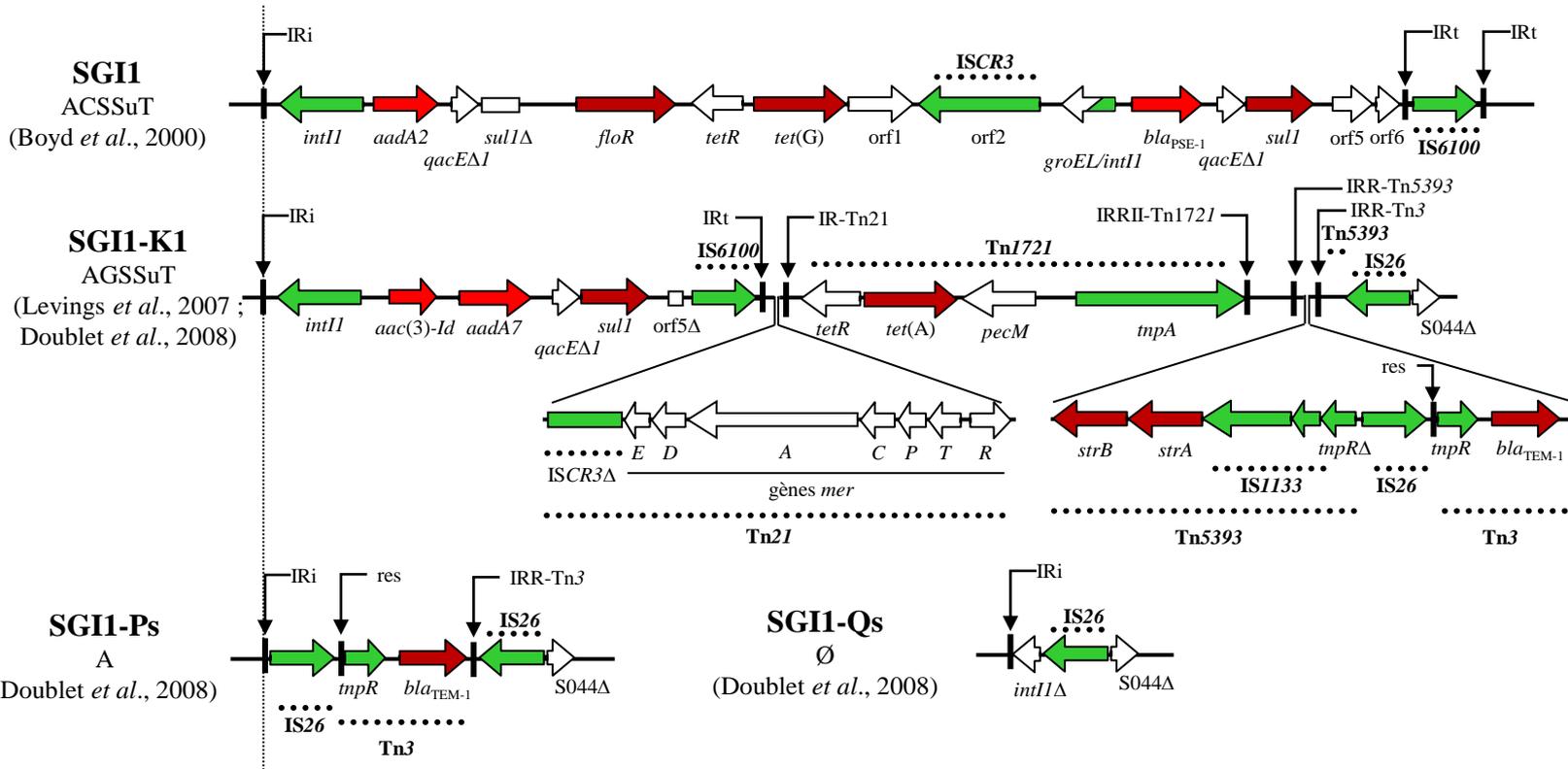


# Mécanismes moléculaires de transfert de l'information génétique



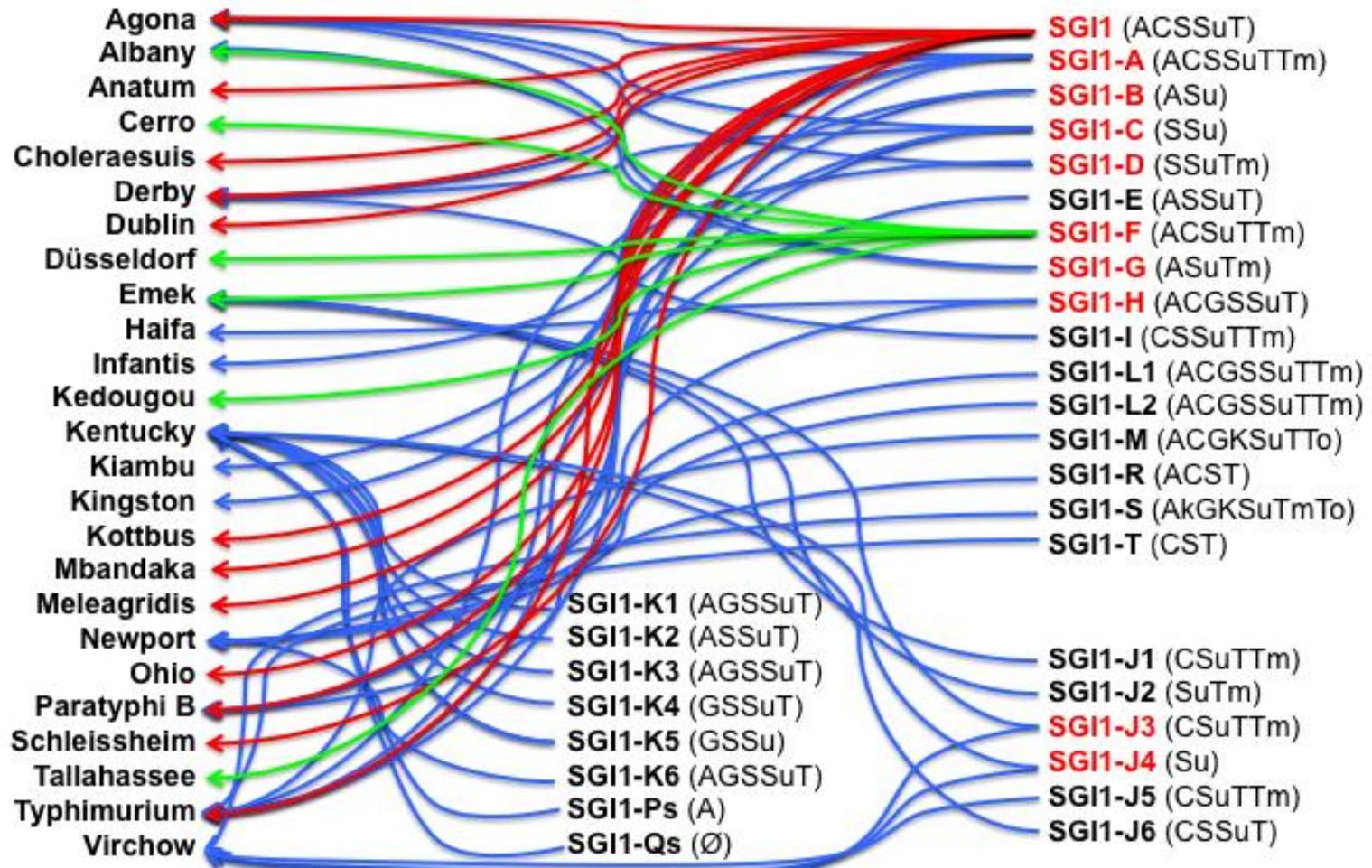


# Des bactéries génétiquement armées pour la résistance



➔ In, IS, Tn ➔ Plasticité génétique ➔ Diversité phénotypes de résistance

# Dissémination des gènes de résistance chez *Salmonella*



# Transfert horizontal chez d'autres pathogènes

## SGI1 chez d'autres bactéries: *Proteus mirabilis*

➔ 1<sup>er</sup> cas en 2006 (Palestine, diabetic foot infection) Ahmed *et al.* 2007

➔ Cas humains et alimentaires (Chine, 2007) Boyd *et al.* 2008

➔ Cas en France *Proteus mirabilis* SGI1+

*J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 2513–2520  
doi:10.1093/jac/dkr335 Advance Access publication 16 August 2011

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother* 2010  
doi:10.1093/jac/dkq283  
Advance Access publication 3 August 2010

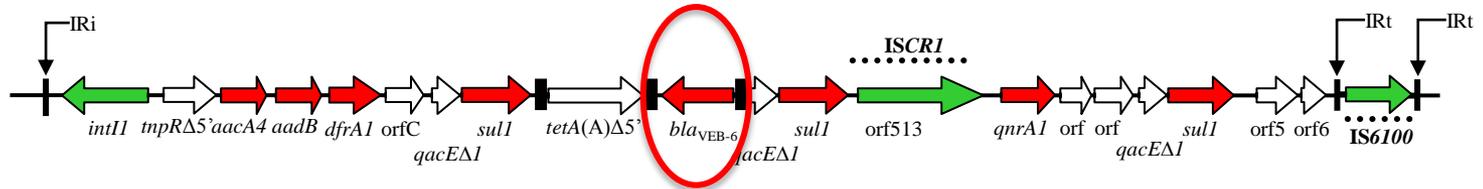
European clinical isolate of *Proteus mirabilis* harbouring the *Salmonella* genomic island 1 variant SGI1-O

Benoît Doublet<sup>1\*</sup>, Laurent Poirel<sup>2</sup>, Karine Praud<sup>1</sup>,  
Patrice Nordmann<sup>2</sup> and Axel Cloeckaert<sup>1</sup>

The new variant of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1-V) from a *Proteus mirabilis* French clinical isolate harbours *bla*<sub>VEB-6</sub> and *qnrA1* in the multiple antibiotic resistance region

Eliane Siebor and Catherine Neuwirth\*

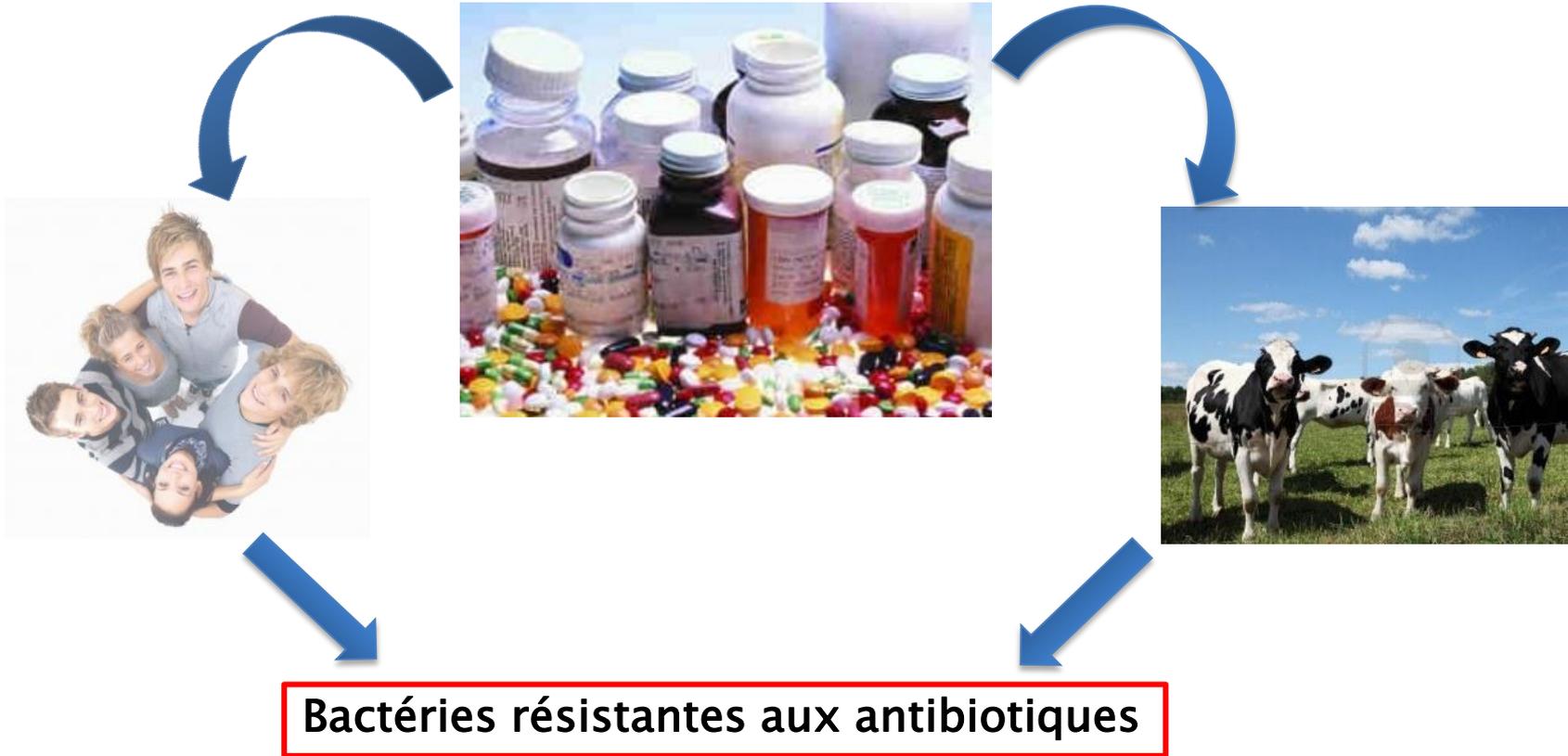
SGI1-V  
AkGKNeSSuToTm(ESBL, FQ)  
(Siebor *et al.*, 2011)



Résistance aux C3/4G

# Les causes de l'antibiorésistance

- La principale force motrice est la consommation d'antibiotiques par l'Homme et l'animal.



# Utilisation prudente, ciblée et raisonnée des antibiotiques



« Les antibiotiques c'est pas automatique »

PLAN NATIONAL **DE RÉDUCTION**  
DES RISQUES **D'ANTIBIORÉSISTANCE**  
EN MÉDECINE **VÉTÉRINAIRE**

« Les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts »



écoantibio2017

Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires :  
diminuer, c'est possible

Le plan écoantibio2017

5 axes  
40 mesures

Promouvoir les bonnes pratiques  
et sensibiliser les acteurs

Développer les alternatives  
évitant les recours aux antibiotiques

Renforcer l'encadrement des pratiques  
commerciales et des règles de prescription

Améliorer le dispositif de suivi  
de la consommation des antibiotiques  
et de l'antibiorésistance.

Promouvoir la même approche  
à l'échelon européen  
et international

Qui est impliqué  
dans la réduction  
de l'antibiorésistance  
en élevage ?

Les bactéries peuvent se disséminer et s'échanger  
entre l'homme et les animaux. Nous sommes  
tous concernés car la santé animale et la santé  
humaine sont indissociables.



CARREFOURS  
DE L'INNOVATION AGRONOMIQUE

# Perspectives de recherche dans la lutte contre l'antibiorésistance

Research article

Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection

(Vet. Mic., 2011)

Aude A. Ferran, Pierre-Louis Toutain, Alain Bousquet-Mélou \*

	Control group	1 mg/kg Marbofloxacin		40 mg/kg Marbofloxacin	
	48 h	Early <sup>a</sup>	Late <sup>b</sup>	Early <sup>a</sup>	Late <sup>b</sup>
Percentage of surviving mice	64% (18/28)	100% (14/14)	50% (7/14)	100% (14/14)	71% (10/14)
Percentage of mice with bacterial eradication	7% (2/28)	64% (9/14)	36% (5/14)	100% (14/14)	64% (9/14)
Log <sub>10</sub> CFU in lungs without eradication (mean ± SD) <sup>c</sup>	6.97 ± 1.36	4.09 ± 1.55	4.3 ± 2.53	-	2.53

<sup>a</sup> Marbofloxacin was administered intraperitoneally 10 h after the inoculation.

<sup>b</sup> Marbofloxacin was administered intraperitoneally 32 h after the inoculation.

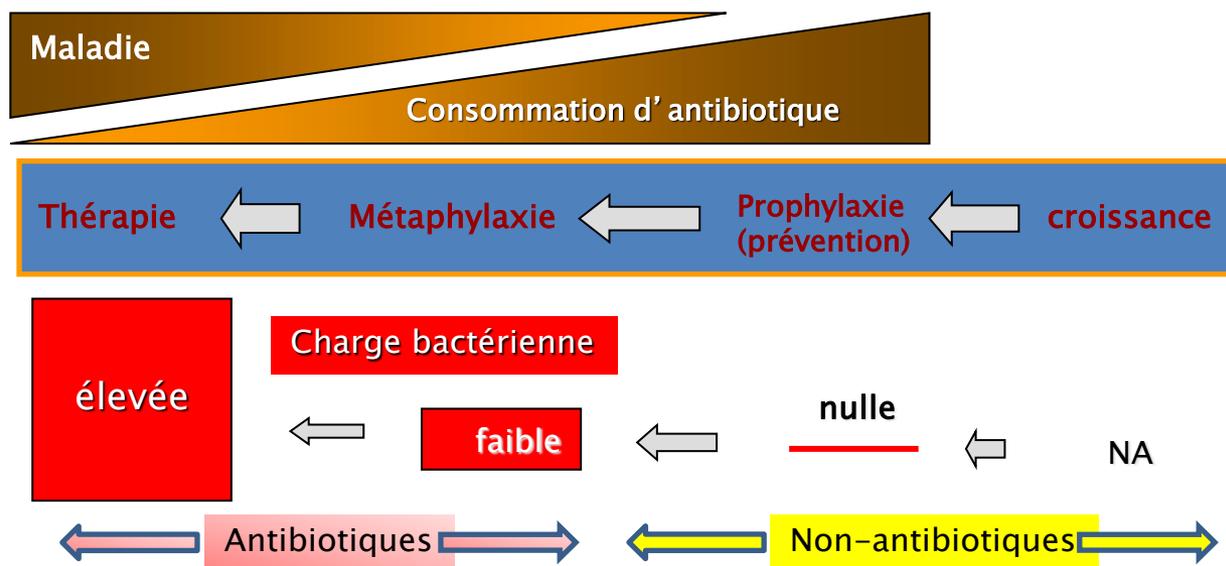
<sup>c</sup> Only the lungs of mice alive and with no bacterial eradication were taken into account.

	Control group	1 mg/kg marbofloxacin			40 mg/kg marbofloxacin		
	48 h	Early <sup>a</sup>	Late_1 <sup>b</sup>	Late_2 <sup>c</sup>	Early <sup>a</sup>	Late_1 <sup>b</sup>	Late_2 <sup>c</sup>
Percentage of lungs with resistant bacteria	33% (6/18)	7% (1/14)	14% (1/7)	33% (4/12)	0% (0/13)	10% (1/10)	8% (1/13)
Proportions of resistant bacteria	$5.0 \times 10^{-3}$ - $1.5 \times 10^{-3}$	$6.0 \times 10^{-1}$	$6.0 \times 10^{-1}$	$3.3 \times 10^{-2}$ - $1.5 \times 10^0$	-	$2.0 \times 10^0$	$1.5 \times 10^0$

<sup>a</sup> Marbofloxacin was administered intraperitoneally 10 h after the inoculation.

<sup>b</sup> Marbofloxacin was administered intraperitoneally 32 h after the inoculation and mice were sacrificed 38 h after.

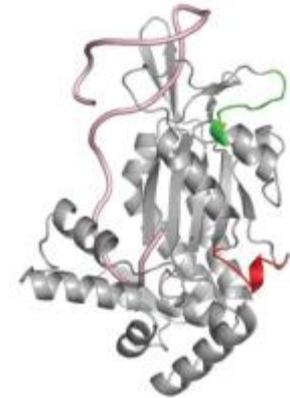
<sup>c</sup> Marbofloxacin was administered intraperitoneally 32 h after the inoculation and mice were sacrificed 16 h after.



# Perspectives de recherche dans la lutte contre la diffusion de l'antibiorésistance

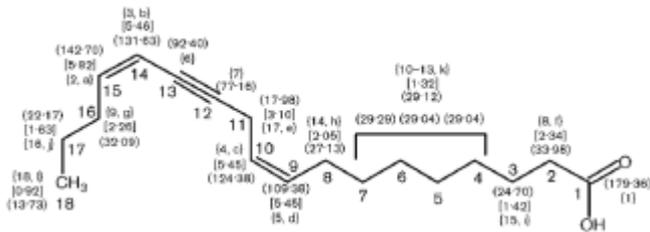
## Conjugative transfer can be inhibited by blocking relaxase activity within recipient cells with intrabodies

M. Pilar Garcillán-Barcia,<sup>1</sup> Paola Jurado,<sup>2</sup>  
Blanca González-Pérez,<sup>1</sup> Gabriel Moncalián,<sup>1</sup>  
Luis A. Fernández<sup>2\*</sup> and Fernando de la Cruz<sup>1\*</sup>

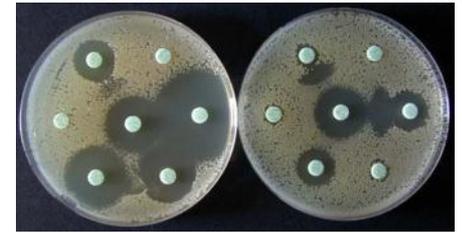
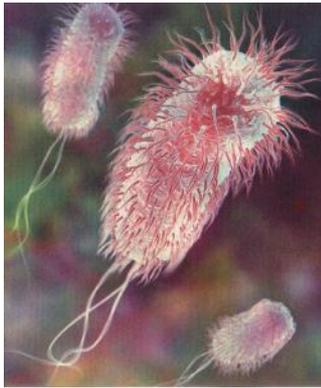


Unsaturated fatty acids are inhibitors of bacterial conjugation

Raul Fernandez-Lopez,<sup>1</sup> Cristina Machón,<sup>1</sup> Christopher M. Longshaw,<sup>2</sup>  
Steve Martin,<sup>2</sup> Soren Molin,<sup>3</sup> Ellen L. Zechner,<sup>4</sup> Manuel Espinosa,<sup>5</sup>  
Erich Lanka<sup>6</sup> and Fernando de la Cruz<sup>1</sup>



➔ Bloquer l'échange d'information génétique entre bactéries pour ralentir la dissémination de la résistance aux antibiotiques



***MERCI DE VOTRE ATTENTION***

**Un grand merci à**

**Alain Bousquet-Mélou**

**(UMR Toxicologie Alimentaire, INRA-ENV Toulouse)**

**et**

**Jean-Yves Madec**

**(Laboratoire ANSES Lyon)**

