

Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ?

Jean-Yves Madec (jean-yves.madec@anses.fr), Emilie Gay
Anses, Laboratoire de Lyon, France

Résumé

Les risques de passage de l'antibiorésistance entre l'animal et l'Homme sont à l'origine des politiques publiques de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en France. Cet article propose un éclairage sur les éléments scientifiques permettant de documenter la réalité de cette transmission.

Mots clés

Transmission animal-Homme, antibiorésistance

Abstract

The question of antibiotic resistance transfer between Animals and Humans

The public health impact of antibiotic use in animals is responsible for the current control measures set up in veterinary medicine in France. This article questions the scientific relevance of the transfer of antimicrobial resistance between animals and humans.

Keywords

Antimicrobial resistance, animal-human transfer

Le sujet du passage de l'antibiorésistance entre le monde animal et l'Homme est régulièrement objet de débat. Il est toujours traité avec passion et une inquiétude légitime, parfois avec des positions dogmatiques, voire partisans, et la plupart du temps sans véritable validité épidémiologique (en particulier sans valider les critères permettant d'établir une inférence causale). Ceci dit, il est souvent difficile de concilier le pas de temps, les conditions de mise en œuvre et le coût d'une enquête épidémiologique pour documenter des rapports de causalité. De ce fait, les microbiologistes décrivent l'état des lieux des connaissances moléculaires et sont souvent appelés à les transcrire eux-mêmes en dynamique de transmission. C'est en comparant les clones et les gènes provenant en général de collections obtenues « au fil de l'eau » qu'ils posent des hypothèses sur le passage de l'antibiorésistance entre l'Homme et l'animal, c'est rarement en menant des enquêtes ou en remettant en cause leurs échantillonnages. La question du passage est sans aucun doute centrale, puisqu'elle est l'un des fondements des politiques publiques, en particulier depuis les années 1990 où l'interdiction de l'usage de l'avoparcine animale est venue répondre au risque de prévalence accrue des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) chez l'Homme. Pour autant, les démarches de moindre et de meilleur usage des antibiotiques doivent être mises en place chez l'Homme et chez l'animal, à peu près indépendamment de la réponse à cette question. Cette dernière apparaît en tous cas complexe car elle ne se résume pas à la résistance aux seuls antibiotiques critiques, et que bon nombre des paramètres de la diffusion de l'antibiorésistance à l'échelle des populations ne sont pas connus. A l'évidence, elle mérite d'être posée. S'il est difficile de dresser un panorama synthétique, en particulier en raison du faible nombre d'études à large échelle et épidémiologiquement valides sur cette question, celle-ci peut néanmoins être adressée au travers de quelques exemples.

Des exemples de transmissions animal – Homme documentés

L'un des exemples les plus connus concerne les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) d'origine bactérienne. Certains aliments, d'origine animale ou végétale, bruts ou transformés, consommés crus et/ou mal cuits, constituent un facteur de risque de contamination humaine par des bactéries comme *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* ou *Salmonella*. Lorsque la bactérie en cause présente la particularité d'être résistante aux antibiotiques, le passage animal-Homme de l'antibiorésistance est clair. Un article de ce numéro reprend des cas de salmonelloses humaines d'origine animale avérée,

avec un éclairage particulier sur la résistance aux céphalosporines de dernières générations liée à la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). La mise en œuvre d'une enquête épidémiologique autour de la survenue des cas de TIAC est alors déterminante pour confirmer ou infirmer cette causalité. Notons cependant que ces enquêtes visent avant tout à comprendre le contexte épidémiologique d'un événement de santé publique - i.e. identifier l'aliment source de la contamination -, et non pas à documenter en premier lieu un enjeu d'antibiorésistance. Ainsi, la crise sanitaire récente liée à la contamination humaine par la bactérie *E. coli* de sérotype O104: H4 a presque passé sous silence le fait que certaines souches produisaient une BLSE de type CTX-M-15 (Brzuszkiewicz *et al.*, 2011). Au final, en dehors de tels exemples où la transmission de l'antibiorésistance est un corollaire de l'épisode sanitaire, il existe encore bien peu de situations dans lesquelles une investigation épidémiologique dédiée aura visé à explorer l'hypothèse d'un passage animal-Homme de l'antibiorésistance.

Le cas du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méticilline (SARM) dit d'origine porcine, et appartenant au complexe clonal CC398, est à cet égard également instructif. Ce clone a été mis en lumière lorsqu'il a été associé à des cas d'infections staphylococciques graves chez des éleveurs de porcs aux Pays-Bas en 2006, comme cela est également décrit dans un autre article de ce numéro. Le recul actuel sur ce dossier permet d'être clair, il s'agissait d'une exposition professionnelle des éleveurs à un clone de *S. aureus* très prévalent dans la flore du porc sain. Mais force est de constater que les scientifiques ont bénéficié d'un contexte épidémiologique très favorable pour poser cette hypothèse, puis établir cette causalité. La prévalence quasi-nulle des infections à SARM dans les hôpitaux néerlandais a permis de repérer l'augmentation, faible mais anormale, du nombre global de ces infections, qui s'est avérée liée aux quelques cas supplémentaires de patients infectés par le clone CC398. Des enquêtes menées par la suite ont identifié que ces patients étaient des éleveurs de porcs. Ce passage animal-Homme serait peut être passé inaperçu dans les hôpitaux français, où la proportion de souches de SARM dans l'espèce *S. aureus* est considérablement plus élevée (de l'ordre de 25 %). Certes aujourd'hui, aux Pays-Bas, environ 20 % des infections hospitalières à SARM sont dues à ce clone CC398, mais sur un nombre total d'infections hospitalières à SARM encore très faible. En 2012, la présence du clone CC398 dans les hôpitaux français est également considérée comme marginale. Il y aura donc bien eu un passage animal-Homme de ce clone, mais sa portée épidémiologique semble assez réduite.

Au final, il faut sans doute retenir que certaines situations de contact étroit entre le monde animal et l'Homme constituent des voies de passage privilégiées de l'antibiorésistance (voie alimentaire, exposition professionnelle). Elles doivent être prises en compte avec le plus grand sérieux, mais, à ce stade des connaissances, elles ne semblent pas représenter un flux massif de bactéries résistantes du réservoir animal vers le réservoir humain.

Le passage Homme-animal de l'antibiorésistance : la réciprocité existe

Entre l'Homme et l'animal, la balle n'est historiquement pas au centre sur le sujet de l'antibiorésistance, et les discours peinent encore aujourd'hui à trouver l'équilibre. C'est à la faveur d'investigations moléculaires, la plupart du temps indépendantes d'enjeux sanitaires, que l'on constate que l'antibiorésistance est également transmissible de l'Homme à l'animal. Il faut donc s'intéresser plus spécifiquement à la question pour avoir la réponse.

En France, la prévalence des mammites de la vache laitière dues à des souches de SARM est extrêmement faible (Botrel *et al.*, 2010). Sur un épisode pathologique particulier dans une exploitation laitière, c'est l'analyse moléculaire de l'une de ces souches qui a montré qu'il s'agissait d'un clone bien connu en médecine humaine en France, le clone Géraldine (Haenni *et al.*, 2011). C'est également l'enquête épidémiologique qui a révélé le statut immunodéprimé de l'éleveur et ses nombreux séjours à l'hôpital, confortant l'hypothèse du passage Homme-animal.

De même, chez le chien, les infections à staphylocoques à coagulase positive sont principalement dues à l'espèce *S. pseudintermedius*, tandis que *S. aureus* reste un pathogène peu fréquent. Entre 2006 et 2010, parmi 1250 souches infectieuses de staphylocoques à coagulase positive analysées par les laboratoires du réseau *Résapath* (voir l'article correspondant dans ce numéro), 23 ont été identifiées comme étant des SARM, chez seize chiens et sept chats n'ayant aucun lien épidémiologique entre eux. A l'exception de trois souches, la totalité des autres souches de SARM appartenait à des clones « humains », communautaires ou associés à l'hôpital. Seize SARM, soit sept sur dix, appartenaient au clone Lyon, qui est le clone majoritairement impliqué dans les infections humaines hospitalières en France. De façon surprenante, le clone communautaire humain USA300 (endémique aux Etats-Unis, mais rare en France) a aussi été isolé chez un chien souffrant d'une complication post-opératoire suite à une chirurgie orthopédique. L'enquête épidémiologique révéla que durant la période entourant la chirurgie, le vétérinaire accueillait sa sœur chez lui, en convalescence après une péritonite aiguë ayant nécessité une longue hospitalisation près de New York, où elle habitait. Le vétérinaire traitant, les propriétaires du chien (et le chien lui-même) n'étaient, quant à eux, jamais sortis de leur environnement géographique proche. L'hypothèse d'une transmission du clone USA300 au vétérinaire par sa sœur encore colonisée, puis au chien au cours du geste opératoire, semble donc très probable (Haenni *et al.*, 2012). Au final, nos animaux de compagnie sont à la fois victimes et réservoirs de SARM dont l'origine est la plus souvent humaine.

Encore une fois, et à l'instar des exemples inverses, il n'y a pas lieu de tirer d'autres conclusions que le constat de passages occasionnels de l'antibiorésistance de l'Homme à l'animal, à la faveur de contacts plus ou moins directs entre ces deux hôtes.

Entre diversité moléculaire de la résistance et causalité : faire converger les approches microbiologique et épidémiologique

Cette convergence est souhaitable si l'on veut aborder avec rigueur la question du passage animal-Homme ou Homme-animal. En effet, les microbiologistes documentent avec une grande précision

les caractéristiques moléculaires des bactéries résistantes qu'ils étudient. Il est plus rare qu'ils le fassent dans des études planifiées permettant d'envisager la question d'une quelconque causalité.

Pour autant, les données de la microbiologie semblent bien montrer qu'il existe des lignées bactériennes plutôt propres à l'Homme ou plutôt propres à certaines espèces animales. Comme pour d'autres bactéries, le typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST) chez *E. coli* permet d'identifier de nombreux groupes clonaux. Parmi ceux producteurs de BLSE, des clones à distribution mondiale ont été identifiés chez l'Homme, notamment le clone ST131, qui héberge très fréquemment l'enzyme CTX-M-15 (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008). Ce clone ST131 constitue aussi la population dominante d'*E. coli* d'environ 10 % des sujets sains de la région parisienne, suggérant que l'Homme pourrait en être le réservoir principal (Leflon-Guibout *et al.*, 2008). Chez les bovins en France, sur un échantillon de 204 souches d'*E. coli* productrices de BLSE, aucune d'entre elles n'appartient au clone ST131 (Valat *et al.*, 2012). En revanche, ce clone ST131 producteur de l'enzyme CTX-M-15 a été identifié chez des animaux de compagnie (Ewers *et al.*, 2010).

Il est connu qu'il existe une certaine spécificité d'hôte chez la bactérie *E. coli*, c'est-à-dire que bon nombre de souches sont plus particulièrement adaptées à coloniser telle espèce animale plutôt que telle autre. Il n'est donc pas surprenant que l'Homme et les bovins ne partagent pas les mêmes clones d'*E. coli*. Il est alors tentant de considérer que la présence du clone ST131/CTX-M-15 chez un chien traduit un passage Homme-animal de l'antibiorésistance. Cela est probable, et est souvent rapporté comme tel. Néanmoins, que sait-on de la prévalence du clone ST131 dans la microflore normale du chien, et comment affirmer que le clone ST131 est un strict marqueur de la microflore humaine ? D'autres clones, comme le clone ST10, producteur ou non de BLSE, ont été identifiés dans divers types de prélèvements d'origine humaine ou animale, suggérant un partage de ces clones entre l'Homme et les animaux (Leverstein-van Hall *et al.*, 2011 ; Overdeest *et al.*, 2011). Le typage moléculaire (MLST) de souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à l'ampicilline (ERA) illustre encore cette question (de Regt *et al.*, 2012). La parenté clonale observée entre des clones hospitaliers et communautaires d'ERA n'est pas un argument suffisant en faveur d'une transmission croisée entre ces populations. A l'évidence, la forte prévalence des souches d'ERA chez certains animaux de compagnie (chiens, chats) reflète davantage la sélection par l'amoxicilline de leurs propres clones d'*E. faecium*, et cette population bactérienne ne constitue pas le réservoir des clones hospitaliers. Il existe certes un lien phylogénétique entre les clones d'ERA hospitaliers, communautaires et animaux, mais qui doit être compris à l'échelle du temps de l'évolution bactérienne, et non pas nécessairement interprétée comme la démonstration d'une transmission directe Homme-animal. Au final, les données moléculaires de la microbiologie ne suffisent généralement pas à identifier une causalité, qui requiert également la contribution d'une approche épidémiologique.

Le même raisonnement s'applique aux plasmides de résistance. Une étude récente en France montre que, bien que les clones d'*E. coli* isolés de bovins malades ne soient pas de type ST131, ils peuvent héberger le gène *bla*_{CTX-M-15} porté par des plasmides IncFII trouvés chez l'Homme (Madec *et al.*, 2012). Egalement, le même plasmide IncN porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} a été décrit chez des souches d'*E. coli* humaines et porcines au Danemark (Moodley and Guardabassi, 2009). Enfin, le plasmide IncI1/ST3 porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} est trouvé chez des souches non clonales d'*E. coli* issues d'animaux différents (poule, vache, chien, chat, chèvre, cheval), ainsi que chez des souches de *Salmonella*, y compris humaines (Clockaert *et al.*, 2010 ; Dahmen *et al.*, 2012). Là encore, plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces faits, dont celle d'une diffusion du même plasmide au sein des populations animales, et entre l'animal et l'Homme (ou vice-versa). Il est néanmoins tout aussi plausible que le succès de ces plasmides

ne soit pas relié à une dynamique de diffusion de la résistance, mais à d'autres conditions de nature écologique ou évolutive, qui pourraient expliquer leur persistance au sein des populations d'Entérobactéries, qu'elles soient humaines ou animales.

Le bénéfice d'une approche conjointe entre bactériologistes et épidémiologistes semble donc naturel, et particulièrement pour répondre au type de question posée dans cet article. La représentativité d'un échantillonnage est indispensable au calcul d'une prévalence, et *a fortiori* à la comparaison pertinente de plusieurs prévalences (chez l'Homme et chez l'animal, par exemple). Etablir une association statistique entre deux variables (antibiorésistance chez l'Homme et contact avec une population animale, par exemple) requiert ensuite des schémas d'étude adaptés, de type cohorte (exposés/non exposés) ou cas/témoins. Et encore ne permettent-ils le plus souvent que de démontrer un lien statistique, sans préjuger d'une causalité directe. Rarement démontrée, la relation causale directe nécessite un contrôle supérieur des paramètres du lien statistique, que l'on peut atteindre par exemple par la voie expérimentale (essais cliniques, enquêtes épidémiologiques contrôlées,...).

Conclusion

La question du passage animal-Homme ou Homme-animal de bactéries résistantes ou d'éléments génétiques porteurs de gènes de résistance trouve sans doute davantage de réponses au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances en microbiologie moléculaire. Il était courant d'entendre par le passé que les BLSE animales contribuaient à nourrir le réservoir des BLSE humaines. Il est moins courant de l'entendre aujourd'hui, dès lors que les données moléculaires les plus récentes montrent qu'il s'agit le plus souvent de clones ou de gènes diffusés. Le monde microbien étant indivisible, et les communautés animales et humaines en perpétuelle interaction, il est attendu que les points de contact entre individus soient autant de voies possibles de passage de l'antibiorésistance. En l'état actuel des connaissances, les passerelles semblent toutefois limitées et/ou sont souvent maîtrisées par ailleurs (hygiène, cuisson des aliments,...). Par contre, la résistance aux antibiotiques étant une conséquence inexorable de l'usage de ces molécules, peut-être que la question du passage animal-Homme ou Homme-animal de l'antibiorésistance se posera de façon plus cruciale dans quelques années, si en l'absence de réduction drastique des prescriptions, chaque réservoir - humain et animal (et en incluant le réservoir environnemental) - s'enrichit encore davantage de bactéries résistantes. Dans tous les cas, il sera important d'évaluer si le passage de l'antibiorésistance d'un réservoir à l'autre reste, comme c'est majoritairement le cas aujourd'hui, une diffusion sans véritable lendemain à l'échelle des populations bactériennes et des individus. Ou si le temps aura su créer les conditions écologiques d'une véritable implantation chez l'Homme de l'antibiorésistance animale, ou réciproquement.

Références bibliographiques

- Botrel, M.A., Haenni, M., Morignat, E., Sulpice, P., Madec, J.Y., Calavas, D., 2010, Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhone-Alpes, France. *Foodborne Pathog. Dis.* 7, 479-487.
- Brzuszkiewicz, E., Thurmer, A., Schuldes, J., Leimbach, A., Liesegang, H., Meyer, F.D., Boelter, J., Petersen, H., Gottschalk, G., Daniel, R., 2011, Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enterotoxigenic-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol* 193, 883-891.
- Cloekaert, A., Praud, K., Lefevre, M., Doublet, B., Pardos, M., Granier, S.A., Brisabois, A., Weill, F.X., 2010, Inc11 plasmid carrying extended-spectrum beta-lactamase gene *bla*_{CTX-M-1} in *Salmonella enterica* isolates from poultry and humans in France, 2003 to 2008. *Antimicrob. Agents Chemother* 54, 4484-4486.
- Dahmen, D., Haenni, M., Madec, J.Y., 2012, Inc11/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the *bla*_{CTX-M-1} gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J. Antimicrob. Chemother* in press.
- de Regt, M.J.A., van Schaik, W., van Luit-Asbroek, M., Dekker, H.A.T., van Duijkeren, E., Koning, C.J.M., Bonten, M.J.M., Willems, R.J.L., 2012, Hospital and community ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* are evolutionarily closely linked but have diversified through niche adaptation. *PLoS One* 7, e30319.
- Ewers, C., Grobbel, M., Stamm, I., Kopp, P.A., Diehl, I., Semmler, T., Fruth, A., Beutlich, J., Guerra, B., Wieler, L.H., Guenther, S., 2010, Emergence of human pandemic O25: H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J. Antimicrob. Chemother* 65, 651-660.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ponsin, C., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011, Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 216-218.
- Haenni, M., Saras, E., Chatre, P., Medaille, C., Bes, M., Madec, J.Y., Laurent, F., 2012, A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 326-329.
- Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Amaqdouf, K., Mora, A., Guize, L., Nicolas-Chanoine, M.H., 2008, Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol* 46, 3900-3905.
- Leverstein-van Hall, M.A., Dierikx, C.M., Cohen Stuart, J., Voets, G.M., van den Munckhof, M.P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A.C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M.J., Mevius, D.J., 2011, Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 17, 873-880.
- Madec, J.-Y., Poirel, L., Saras, E., Gourguechon, A., Girlich, D., Nordmann, P., Haenni, M., 2012, Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 578-581.
- Moodley, A., Guardabassi, L., 2009, Transmission of IncN plasmids carrying *bla*_{CTX-M-1} between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob. Agents Chemother* 53, 1709-1711.
- Nicolas-Chanoine, M.H., Blanco, J., Leflon-Guibout, V., Demarty, R., Alonso, M.P., Canica, M.M., Park, Y.J., Lavigne, J.P., Pitout, J., Johnson, J.R., 2008, Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25: H4-ST131 producing CTX-M-15. *J. Antimicrob. Chemother* 61, 273-281.
- Overvest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X., Kluytmans, J., 2011, Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17, 1216-1222.
- Valat, C., Auvray, F., Forest, K., Métayer, V., Gay, E., Peytavin de Garam, C., Madec, J.-Y., Haenni, M., 2012a, Phylogenetic grouping and virulence potential of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in cattle. *Appl Environ Microbiol* 78, 4677-4682.