

# Résistance bactérienne aux antibiotiques, comment caractériser les risques de transmission de l'animal à l'homme d'un point de vue épidémiologique ?

## Point sur la situation nationale

La résistance bactérienne aux antibiotiques représente un danger pour la santé humaine dès lors que cette résistance est portée par des bactéries pathogènes pour l'homme et concerne les antibiotiques utilisés à des fins thérapeutiques dans ces deux secteurs. Si la voie alimentaire constitue une des voies principales de transmission à l'homme, il est indispensable, pour caractériser globalement les risques sanitaires liés à l'antibiorésistance, de définir et de quantifier la part revenant à l'alimentation de celle liée à d'autres facteurs d'exposition (activité professionnelle, transmission directe *via* l'environnement...). Cet article a été rédigé à l'issue du rapport d'expertise de l'Afssa sur le thème « Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine » ; il fait le point sur les principaux travaux épidémiologiques démonstratifs de la transmission de bactéries résistantes des animaux de production à l'homme (i), décrit les apports et limites des systèmes d'épidémiosurveillance des usages des antibiotiques et de l'antibiorésistance dans le secteur agro-alimentaire en France (ii), dresse les attentes et perspectives d'évolution du dispositif dans un contexte national de sécurité sanitaire (iii).

### DÉPOSE T-ON D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DÉMONSTRATIVES DE LA TRANSMISSION DE BACTÉRIES RÉSI- STANTES DE L'ANIMAL À L'HOMME ?

Du point de vue des flux de gènes de résistance, il n'y a pas d'étanchéité absolue entre les mondes bactériens d'origine animale ou humaine.

Les exemples sont nombreux de gènes de résistance, identifiés à la fois chez des bactéries isolées en médecine humaine ou en élevage, portés par des structures génétiques mobiles. Citons, les gènes conférant une résistance aux bêta-lactamines chez les staphylocoques (gène *blaZ*, *mecA*), une résistance aux macrolides chez les staphylocoques ou les entérocoques (gènes *erm*, *msr*, *mef*),

une résistance aux glycopeptides chez les enterocoques (génotype *vanA*), la résistance aux C3G et la multi-résistance des salmonelles, portée par l'îlot génomique SG11.

Le bilan de ces données permet de comparer des fréquences (et éventuellement des dates) d'isolement de gènes dans les deux communautés animale ou humaine. Il apporte des éléments de preuve que les bactéries de ces deux origines partagent un même pool de gènes de résistance. Cependant d'un point de vue épidémiologique, ces études ne sont pas suffisantes pour caractériser les échanges de gènes de résistance entre l'animal et l'homme. Elles présentent en effet de nombreux biais liés à la taille des populations à comparer, la méthodologie utilisée, l'information sur les isolats, le dynamisme même des équipes de recherche impliquées. De plus, la plupart des résultats reste qualitatif et non quantitatif. Réaliser un telle quantification nécessiterait de disposer d'outils de surveillance (tant dans le monde animal qu'humain) portant sur les mécanismes de résistance et non exclusivement sur les phénotypes de sensibilité. Dès lors, il pourrait être possible prospectivement de quantifier la vitesse d'émergence d'un mécanisme de résistance dans un des deux mondes après qu'il ait émergé dans l'autre.

Ainsi, évaluer le flux de gènes entre les populations bactériennes humaines et animales nécessiterait de développer des outils épidémiologiques combinés à des méthodes biologiques, appropriés et suffisamment précis, permettant de :

- pouvoir faire la part du flux de gènes et du flux bactérien ;
- reconnaître l'écosystème d'origine, humain ou animal, de la bactérie ou du mécanisme de résistance.

À ce titre, il faut noter que le problème est rendu encore plus complexe puisque les genres bactériens d'intérêt (par exemple les entérobactéries) cohabitent dans le même écosystème intestinal où les échanges peuvent se produire.

<sup>(1)</sup>Rapport d'expertise de l'Afssa (2006) : Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. <http://www.afssa.fr/>

Ces orientations restent actuellement de l'ordre de la recherche qu'il est indispensable de promouvoir. Dans un premier temps il pourrait être envisagé de promouvoir la surveillance des mécanismes de résistance, liée à la surveillance de phénotypes de résistance chez l'homme et l'animal.

### QUELS SONT LES APPORTS ET LES PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DES SYSTÈMES D'ÉPIDÉMIOLOGIE DES USAGES DES ANTIBIOTIQUES VÉTÉRINAIRES EN FRANCE ?

Le dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez l'animal est composé de 3 réseaux.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux est réalisée par le réseau « Resapath » animé par deux laboratoires de l'Afssa, Lyon (filiale bovine) et Ploufragan (filiale avicole et porcine). Ce réseau recueille des résultats d'antibiogramme réalisés par les laboratoires de terrain et s'assure de la cohérence des résultats par des démarches de standardisation technique, d'information du réseau et d'organisation d'essais inter-laboratoires. Les laboratoires peuvent être alertés pour des sujets spécifiques, afin de faire remonter des souches pour analyse complémentaire. Fort d'une expérience de plus de deux décennies dans la filière bovine, ce type de réseau a démontré sa pertinence pour détecter l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance chez les bactéries pathogènes des animaux.

Le fonctionnement de ce réseau est toutefois dépendant de la demande en termes de diagnostic bactériologique par les vétérinaires ; les fréquences de résistance par espèce bactérienne sont ainsi biaisées par les conditions de demandes d'analyse (situation d'échecs thérapeutiques).

La surveillance de la résistance aux antibiotiques des salmonelles isolées chez l'animal, dans l'environnement ou sur des produits alimentaires, est réalisée via le réseau « *Salmonella* », animé par le laboratoire de l'Afssa à Maisons-Alfort. Chaque année, plus de 3 000 souches sont testées vis-à-vis des principales familles d'antibiotiques. La lecture automatisée des antibiogrammes permet une standardisation des résultats. Les résultats de cette surveillance permettent d'analyser l'évolution des taux de résistance des salmonelles isolées de différents écosystèmes. Une analyse approfondie des souches de phénotype de résistance d'intérêt permet d'aller plus avant dans la connaissance de leur origine et du mécanisme de la résistance. Ce dispositif ne permet cependant pas de mesurer la prévalence de la résistance selon l'origine des souches. Les antibiogrammes réalisés peuvent être comparés avec ceux effectués par le CNR (Institut Pasteur, Paris) sur les souches humaines.

Des plans de surveillance sont également basés sur l'isolement de souches à partir de fèces ou de caeca d'animaux prélevés à l'abattoir selon un plan d'échantillonnage stable. Ce dispositif, initié en 1999 pour le poulet de chair, permet d'étudier l'évolution des taux de la résistance pour des antibiotiques représentatifs des principales familles chez *E. coli*, *Enterococcus faecium* et *Campylobacter coli* et *jejuni* de la flore intestinale de poulet de chair, de porc et de bovins.

Basée sur des recommandations européennes établies par l'action concertée « Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin », la stratégie retenue est comparable à celles d'autres États membres pour évaluer l'effet des politiques d'usage des antibiotiques (retrait des additifs antibiotiques facteurs de croissance).

L'estimation des taux de résistance dépend du fonctionnement des réseaux, de la stratégie d'échantillonnage et de la performance des méthodes microbiologiques. Les programmes de surveillance pourraient être améliorés pour fournir des mesures de la fréquence d'isolement des bactéries résistantes au sein des populations animales, types de produits ou environnements (élevage, atelier de transformation). Cette évolution suppose un recueil d'informations stable dans le temps avec une définition des dénominateurs permettant d'étudier l'incidence des infections à bactéries résistantes dans les troupeaux ou la prévalence de ces bactéries au sein des populations animales ou sur les denrées alimentaires. Le croisement de ces données avec les résultats d'enquêtes épidémiologiques menées, notamment, dans le cadre de l'application de la directive « Zoonose » est une perspective qui permettrait d'estimer cette prévalence.

Ces données pourraient être recueillies, en fonction des espèces bactériennes, en priorité pour des phénotypes de résistance susceptibles de présenter un risque sanitaire pour l'homme ou l'animal (multi-résistance, résistance aux fluoroquinolones, bêta-lactamases à spectre étendue).

### QUELS SONT LES APPORTS ET LES PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DES SYSTÈMES D'ÉPIDÉMIOLOGIE DES USAGES DES ANTIBIOTIQUES VÉTÉRINAIRES EN FRANCE ?

La surveillance des usages antibiotiques en France est composée de deux dispositifs complémentaires.

Le recueil des volumes totaux d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire sur le territoire national est assuré par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), en collaboration avec les industriels du médicament vétérinaire (Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif) qui communiquent annuellement à l'ANMV les données de ventes de leurs spécialités antibiotiques. Ces données sont ensuite retranscrites en tonnages des différentes familles antibiotiques. Ce dispositif ne peut assurer l'enregistrement de l'usage chez l'animal de médicaments humains ou d'éventuelles utilisations non autorisées. Il ne permet pas non plus l'analyse des ventes par espèce de destination, celles-ci pouvant être multiples pour une même spécialité antibiotique.

Afin de disposer d'informations complémentaires plus détaillées sur les usages des antibiotiques par espèce (schémas thérapeutiques, motifs d'utilisation), des études spécifiques sont réalisées auprès de prescripteurs ou en élevages. Ces études permettent de dresser un tableau descriptif détaillé des pratiques d'utilisation, cependant limité à une période ou une région donnée et parfois tributaire du volontariat des participants. Pour palier au manque de représentativité et de continuité dans l'acquisition des informations, un dispositif de collecte permanente de données d'usage des antibiotiques en élevage a été mis en œuvre en filière volailles. Cet outil, dénommé observatoire avicole des consommations antibiotiques, est basé sur le recueil d'un échantillon aléatoire mensuel de fiches commémoratives de lots de volailles de chair (Chauvin et al., 2005). Il permet de suivre l'évolution de la fréquence d'usage des différents antibiotiques et du contexte sanitaire qui conduit à leur emploi.

Les renseignements obtenus par ces différents dispositifs complémentaires permettent de surveiller les consommations antibiotiques dans différentes filières de productions, de mesurer leur évolution qualitative et quantitative au fil du temps, pour évaluer notamment l'effet de politiques d'intervention et dégager des perspectives de maîtrise des usages (au travers de l'identification de facteurs influençant les usages notamment). Ces dispositifs doivent évoluer vers l'amélioration de la qualité des données d'usage par espèce au travers notamment d'une extension à d'autres espèces animales des études exploitant le registre d'élevage.

Il est indispensable de faire évoluer les dispositifs actuels, tant du point de vue de la surveillance de la résistance bactérienne que de la surveillance de l'usage des antibiotiques. À défaut de s'engager dans cette voie, nous pourrions courir le risque de ne pas être alertés suffisamment tôt d'un phénomène émergent nouveau, par exemple de l'émergence chez les animaux d'un nouveau mécanisme de résistance dans un clone ayant une aptitude épidémique élevée dans le monde humain. Il est tout d'abord nécessaire, de rendre les outils de surveillance de l'usage des antibiotiques au mieux indépendants des autres acteurs de la distribution de ces molécules, comme ceci s'est passé dans le monde humain il n'y pas si longtemps. Il est par ailleurs, tout aussi nécessaire d'améliorer la représentativité « au sens épidémiologique » des outils de surveillance de la résistance et surtout, de ne plus se contenter de mesurer des taux de résistance, mais aussi de dénombrer (ou d'estimer) correctement le nombre d'infections à bactérie résistante dans les populations animales ; ici encore, comme cela est en cours de mise en place dans le monde humain. Ce n'est qu'à ces conditions, que des analyses plus fines et plus précises pourront être développées sur l'impact (et la comparaison en fonction des différentes molécules et des pratiques d'élevage) de l'usage des antibiotiques sur l'émergence des bactéries résistantes et leur diffusion dans les populations animales et humaines.

L'atteinte de ces objectifs suppose la reconnaissance des différentes filières sur leur pertinence, le développement de la standardisation technique, l'établissement des outils épidémiologiques et analytiques et leur utilisation dans une surveillance active animée par les différents partenaires.