

Antibiorésistance : de l'animal à l'homme

Période : avril 2015 à septembre 2015

Anne OPPLIGER | anne.oppliger@hospvd.ch

Institut universitaire romand de santé au travail, Université de Lausanne – Epalinges - Lausanne - Suisse

Mots clés : **antibiorésistance, bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), élevage, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)**

Depuis quelques années, les études se basant sur le concept « Une Seule Santé (One Health) » sont vivement encouragées par les principaux acteurs de santé publique (OMS, CDC, OIE). Cette approche cohérente et globale de la santé part du principe que la santé humaine est étroitement liée à la santé animale ainsi qu'à l'environnement. Dès lors, les études pluridisciplinaires (écologues, médecins, vétérinaire, agronomes, modélisateurs....) sont privilégiées pour lutter contre les menaces de santé publique. Une des grandes menaces actuelles est l'apparition et la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques. Certaines de ces résistances sont développées et/ou existent au sein de la plupart des cheptels à travers le monde et peuvent se propager dans l'environnement direct des élevages d'animaux et susceptibles de coloniser les humains. Si ces résistances apparaissent chez l'homme, dans des bactéries pathogènes, les traitements antibiotiques à disposition deviennent de plus en plus limités. De plus, des coûts liés à une surveillance accrue, à une augmentation des durées de traitement et à un dépistage systématique sont engendrés. Les articles de cette note s'intègrent dans cette perspective « Une Seule Santé ». Le premier article (von Salviati et al.2015) s'est intéressé à suivre la présence d'*Escherichia coli* produisant des β -Lactamases à spectre étendu (BLSE) dans les élevages porcins et leur dissémination à l'extérieur. Dans le second article (Lekkerkerk et al.2015), les auteurs ont déterminé l'origine de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) associés aux animaux de rente et retrouvés chez des personnes sans contacts avec des animaux. Le troisième article (Höjgard et al.) a estimé les coûts-bénéfices d'un programme destiné à prévenir l'introduction de certaines souches de SARM dans les élevages en Suède.

Emission d'*Escherichia coli* producteurs de BLSE/AmpC dans l'environnement direct des unités d'élevage de porcs

Von Salviati C, Laube H, Guerra B, Roesler U, Friese A. Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas *Vet Microbiol* 2015;175:77-84.

Résumé

Afin d'estimer la dissémination de bactéries résistantes dans l'environnement direct des unités d'élevage de porcs, sept exploitations où des *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC* avaient été retrouvés auparavant dans les matières fécales des animaux ont été investiguées. Cette étude, menée en Allemagne, a recherché les *E. coli* produisant des BLSE/AmpC dans divers substrats à l'intérieur (entre autres : fèces des porcs, poussière sédimentée, lisier et air) et à l'extérieur des fermes (entre autre : sol de parcelles fertilisées ou non avec le lisier et air ambiant). De plus des lots de cinq mouches ont été échantillonnés dans six fermes, ainsi qu'un mélange de crottes de souris dans une des fermes. Trois campagnes de prélèvements par ferme ont été menées au sein d'un même lot de porcs. Concernant les prélèvements à l'extérieur des fermes, ils consistaient principalement en deux prélèvements d'air (à 100 m de l'exploitation contre le vent dominant et 50 m sous le vent dominant) ainsi qu'une

série de prélèvements de poussière déposée sur le sol (dont herbe, revêtement de route et terre) collectée par le biais de « pédichiffonnettes ». Du lisier a aussi été analysé. La relation génétique entre les souches trouvées à l'intérieur et à l'extérieur des exploitations a été estimée à l'aide d'analyses de leur ADN. Les résultats montrent que des *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC sont présents dans le lisier de six des sept fermes, dans les fèces des animaux de cinq fermes, dans l'air intérieur de quatre fermes, dans l'air extérieur d'une ferme et sur les sols autour de six fermes. Curieusement, une des fermes négatives pour les fèces des porcs était celle où l'on retrouvait le plus fréquemment des bactéries résistantes sur les sols autour de la ferme. Par ailleurs, l'air intérieur des deux fermes négatives pour les fèces contenait des *E. coli* résistants. La moitié des prélèvements de mouches et 1/3 des prélèvements de fèces de souris (trouvés dans une seule ferme et échantillonnés à trois points de temps distincts) ont aussi été positifs pour les *E. coli* producteurs de BLSE/AmpC. Aucun prélèvement de poussière ne s'est révélé positif. Le haut degré d'homologie génétique entre les souches trouvées à l'intérieur et à l'extérieur des fermes indique que la contamination provient des exploitations. Dans un seul cas, les bactéries retrouvées dans l'air extérieur ne semblaient pas provenir de l'intérieur.

Commentaire

Même si les résultats varient d'un prélèvement à l'autre, cette étude suggère que l'utilisation du lisier de porcs comme fertilisant de sol participe activement à la dispersion de bactéries résistantes dans l'environnement extérieur. D'autres voies de dispersion sont mises en évidence, en particulier la transmission par voie aérienne (de l'intérieur des élevages vers l'extérieur). Les mouches très présentes dans les élevages, en été, pourraient aussi servir de vecteur pour la dissémination des résistances bactériennes. Ces résultats mériteraient d'être confortés par un plan d'échantillonnage de plus grande envergure.

Quelle est l'origine des isolats du complexe clonal 398 de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associés au bétail et isolés chez des humains sans contact avec du bétail ? Une analyse épidémiologique et génétique

Lekkerkerk WSN, van Wamel WJB, Snijders SV, Willems RJ, van Duijkeren E, Broens EM, Wagenaar JA, Lindsay JA, Vos MC . What is the origin of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 isolates from humans without livestock contact? An epidemiological and genetic analysis. *J. Clin Microbiol* 2015;**53** (6):1836-41.

Résumé

En Hollande et au Danemark, 15 % des humains porteurs sains de SARM CC398* ne présentent pas de facteurs de risques avérés associés à la colonisation par ces souches majoritairement associées aux animaux. Des facteurs de risques connus incluent le travail avec des animaux tels que porc, bovin et volaille ou l'habitat / les séjours en ferme élevant ces animaux. Cette étude hollandaise a pour but de découvrir l'origine de ces SARM. Les auteurs se fondent sur l'hypothèse, qu'à l'origine, les SASM* de souche CC398 ont probablement été transmis de l'homme à l'animal chez lesquels ils se sont adaptés en perdant certains gènes et en acquérant d'autres, dont celui de la résistance à la tétracycline et à la méthicilline se transformant ainsi en SARM CC398. Ensuite, ces SARM ont pu recoloniser les humains en contact avec les animaux porteurs sains. Pour retrouver l'origine de six souches de SARM colonisant des personnes sans facteurs de risques reconnus, des analyses génétiques ont été faites et comparées à 80 souches provenant d'animaux (porcs, veaux, chevaux et poulets), à 27 souches de personnes travaillant avec les animaux, et à 5 SASM CC398 d'origine humaine. Les résultats montrent que ces souches trouvées chez des personnes sans facteurs de risques connus, sont plus similaires aux souches associées aux animaux qu'aux souches associées à l'homme. Ceci suggère qu'elles sont d'origine animale et qu'une transmission indirecte via l'environnement (air ou eau) ou par contact d'homme à homme est possible pour ces SARM CC 398.

Commentaire

Cette étude, qui se fonde sur des analyses moléculaires, indique que les souches de SARM qui colonisent des humains n'ayant pas de contact direct avec des animaux de ferme ou ne vivant pas dans une ferme sont très similaires aux souches associées aux animaux de rente. Ainsi il est fort probable que la population à risque n'est plus limitée aux personnes travaillant avec les animaux ou vivant dans une exploitation agricole (1), mais que la transmission peut se faire indirectement. Bien que la voie exacte de transmission ne soit pas connue, les auteurs suggèrent que la transmission par voie aérienne, ou par l'intermédiaire d'eau contaminée, ou encore d'homme à homme serait possible.

On peut toutefois regretter que l'étude ne compare que six souches inconnues à 80 souches animales, et vingt-sept souches trouvées dans un contexte de transmission animal-homme et seulement six souches humaines.

Prévenir l'introduction des SARM associés au bétail dans un cheptel porcin - coûts, bénéfices et lacunes de connaissances selon une estimation de la Suède

Höjgard S, Aspevall O, Bengtsson B, Haeggman S, Lindberg M, Miezewska K, Nilsson S, Ericsson Unnerstad H, Viske D, Wahlström H. Preventing introduction of livestock associated MRSA in a pig population- benefits, costs, and knowledge gaps from the Swedish perspective. *PLoS One* 2015;**10** (4):1-22.

Résumé

Contrairement à de nombreux pays européens, la Suède a une prévalence très faible de SARM CC398 dans ses élevages de porcs. Pour éviter l'introduction de cette souche résistante chez les porcs reproducteurs du pays, l'Institut vétérinaire national a émis des recommandations. Celles-ci préconisent que les porcs importés subissent une quarantaine et que la semence fraîche importée soit contrôlée et détruite si elle contient des SARM. Si ces mesures de prévention s'avéraient être efficaces, le risque de colonisation des éleveurs ou autres personnes en contact avec les porcs serait plus faible que si cette souche était introduite dans le cheptel porcin suédois. Dès lors, afin de savoir si ces mesures s'avèrent rentables, il est nécessaire d'estimer les coûts liés au dépistage et/ou à une surveillance médicale accrue des personnes colonisées, lors de séjour dans des établissements de soins. C'est ce qui a été fait dans cette étude. L'estimation part du principe que les mesures de prévention seraient efficaces à 100% et que la population à risque est de 6000 personnes (en contact professionnel avec des porcs). Les coûts directs et indirects de destruction de semences contaminées et tous les coûts directs et indirects liés au dépistage/traitement/surveillance des personnes à risque lors d'une éventuelle hospitalisation sont pris en compte. Les résultats de cette estimation suggèrent que le bénéfice net lié à ce programme de prévention serait de 0.65 à 1.0 M€.

Commentaire

Cette étude montre que le fait d'avoir des SARM dans les élevages de porcs a un coût sociétal important. Même si l'étude ne peut pas prendre en compte certains coûts liés à une augmentation potentielle de la virulence/pathogénicité de ces souches, elle tient compte de tous les autres coûts (directs et indirects) du programme de prévention et estime de manière très précise et rigoureuse les bénéfices qui seraient réalisés par la mise en place du programme. Cependant, toute l'analyse se base sur l'hypothèse que la souche SARM CC398 ne peut entrer en Suède que par le biais d'importation de porcs contaminés. La possibilité d'une émergence de cette souche en raison d'une pression de sélection par des traitements antibiotiques ou en raison de mutations de SARM ou encore par le biais d'autres animaux n'est pas du tout prise en compte. Néanmoins, ces analyses financières des programmes de prévention en santé publique devraient être faites systématiquement. Ainsi, les pouvoirs/instances publiques seraient plus enclins à investir des fonds dans des programmes visant à faire beaucoup d'économies.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Chacune de ces trois études aborde une facette différente de la problématique de la transmission de l'antibiorésistance de l'animal à l'homme. La première étude montre comment les bactéries résistantes présentes dans les élevages d'engraissements de porcs peuvent se propager dans l'environnement extérieur à l'aide de différents vecteurs. La deuxième étude montre en « traçant les bactéries » qu'il n'est pas nécessaire de vivre dans l'environnement immédiat d'un élevage pour être colonisé par des bactéries résistantes d'origine animale, mais que la transmission peut se faire indirectement éventuellement par voie aérienne ou d'homme à homme. Finalement, la dernière étude s'est penchée sur le coût sociétal de la présence de bactéries résistantes dans les élevages d'animaux. Il a été estimé que la mise en place d'un programme pour prévenir l'introduction de souches résistantes dans la population porcine en Suède serait très rentable en regard des coûts estimés en présence de ces souches.

En conclusion, ces études montrent que la problématique de l'acquisition de certains gènes de résistance chez l'homme peut être étroitement liée aux animaux de rente et à la contamination probable de l'environnement. Il est donc très important lors de l'évaluation des risques sanitaires potentiels de tenir compte de tous les paramètres en jeu (animaux, environnement et homme) selon le concept « Une Seule Santé ».

GENERAL CONCLUSION

The three studies present different approaches to address the problem of transmission of resistant bacteria or resistance genes from animals to humans. The first study shows that the resistant bacteria from livestock can be dispersed and transmitted between pig fattening farms and their surroundings by airborne routes or via different media. The second study indicates human-animal contacts are not necessary to acquire livestock associated MRSA (LA-MRSA), suggesting that indirect transmission can occur (airborne route or direct human-to-human transmission). Finally, the last study suggests that having LA-MRSA in the pig population causes significant societal costs.

To conclude, these studies show that the problem of the acquisition of resistant bacteria or genes of resistance in humans can be closely linked to the farm's animals and to the contaminated surrounding environment. Therefore, the public health risk need to be evaluated by taking into account all reservoirs (animals, environment and humans) according to the " One Health " concept.

Lexique

BLSE/AmpC : Les BLSE/ AmpC (béta-lactamase à spectre étendu /AmpC béta-lactamase) sont des enzymes qui inactivent les antibiotiques tels que la pénicilline et les céphalosporines. Ces enzymes bactériennes peuvent se retrouver dans différentes genres et souches bactériennes pathogènes ou non-pathogènes, telles que *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* et autres *Enterobacteriaceae*.

SARM CC398 : Les SARM CC398 (*Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline, Clonal Complexe 398) sont un clone de *S. aureus* associé principalement aux porcs, mais aussi retrouvé fréquemment chez les bovins, les chevaux et les poulets. Il s'agit d'un clone différent de celui responsable de maladies nosocomiales retrouvé dans les hôpitaux en France.

SASM : Les SASM (*Staphylococcus aureus* Sensible à la Méthicilline) sont des *S. aureus* non résistants, ils colonisent la peau, les cavités nasales et la gorge d'environ 30-40% de la population générale.

Revue de la littérature

Weidong L, Zhichang L, Zhenjiang Y et al. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock : A systematic review. *Am Infect Cont.* 2015 ; **43** :469-475.

Autres publications identifiées

Jonges M, van Leuken J, Wouters I, et al. Wind-mediated spread of low-pathogenic avian influenza virus into the environment during outbreaks at commercial poultry farms. *PLOS one* 2015; may 6 : 1-15

Cet article montre que des virus aviaires présents dans les élevages intensifs peuvent se propager par voie aéroportée à l'extérieur des exploitations. Les concentrations sont généralement très faibles. Les données collectées peuvent servir à modéliser les risques lors d'épisodes de pandémies.

Legrand J, Temime C, Lawrence JL, et al. Occupational determinants of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers : a longitudinal study in a rehabilitation center. *Inf. Cont Hos Epidem* 2015 ; **36** (7) :767-776.

Cet article en lien avec le portage de SARM chez le personnel de soin n'est pas en lien direct avec la problématique de cette note mais souligne le problème économique de transmission de ces souches nosocomiales de patients à patients et de soignants à patients.

Straumfors A, Kulvik Heldal K, Wouters IM, et al. Work tasks as determinants of grain dust and microbial exposure in the Norwegian grain and compound feed industry. *Ann Occup Hyg* 2015; **59** (6) : 724-736.

Article concernant les déterminants de l'exposition à la poussière de céréales dans les moulins et dans les industries alimentaires mais sans lien avec le sujet de la note.