



HAL
open science

Le concept “ One Health ” en antibiorésistance et les flux de gènes

Benoît Doublet, Alain Bousquet-mélou, J.Y. Madec

► **To cite this version:**

Benoît Doublet, Alain Bousquet-mélou, J.Y. Madec. Le concept “ One Health ” en antibiorésistance et les flux de gènes. *Innovations Agronomiques*, 2012, 24, pp.79-90. hal-02642975

HAL Id: hal-02642975

<https://hal.inrae.fr/hal-02642975>

Submitted on 28 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

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

B. Doublet¹, A. Bousquet-Mélou², J.Y. Madec³

¹ UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, INRA, Centre de Nouzilly, F- 37380 Nouzilly.

² UMR1331 Toxalim, INRA, ENV Toulouse, F- 31076 Toulouse cedex 3.

³ ANSES, site de Lyon, 31 Avenue Tony Garnier, F- 69364 Lyon cedex 07

Correspondance : Benoit.Doublet@tours.inra.fr

Résumé

La résistance aux antibiotiques acquise par le monde bactérien est un enjeu majeur de santé publique en raison de la multirésistance et de l'absence d'antibiotiques nouveaux. L'inquiétude est telle qu'un retour à l'ère d'avant les antibiotiques pourrait être imaginé si rien n'est fait. L'évolution des bactéries vers la résistance semble à ce jour inévitable en raison des capacités générales d'adaptation des bactéries. De plus, les bactéries disposent dans leur génome d'un arsenal génétique spécialisé dans l'acquisition, l'expression et la diffusion des gènes de résistance. L'enjeu de santé publique s'est donc noué autour de l'usage partagé des antibiotiques chez l'Homme comme chez l'animal. Pour garantir globalement la santé publique il est crucial de préserver durablement l'efficacité de ces médicaments et de réduire l'émergence et la diffusion de l'antibiorésistance. L'Homme et l'animal partageant le même environnement et les mêmes antibiotiques, de fait, leurs santé constituent donc une seule et même santé. Le bon usage des antibiotiques doit s'appliquer au niveau mondial et dans tous les secteurs afin de garantir l'efficacité durable de ces médicaments précieux et en nombre limité.

Mots-clés : Antibiotique, Santé Publique, Transfert Génétique Horizontal, Usage Raisoné

Abstract : One Health Concept for antimicrobial resistance and gene flux

Antimicrobial resistance is a global concern to public health due to multidrug-resistant bacteria and to the lack of development of novel antibiotics. Evolution trends to antimicrobial resistance are directly related to the powerful adaptation abilities of bacteria. Moreover, bacteria have a large set of genetic weapons implicated in the acquisition, expression and spread of antimicrobial resistance genes. The shared use of antibiotics in Humans as well as in animals is a growing public health concern. Human and animal infectious diseases are so closely interlinked in a common environment, in which antimicrobials are shared that the One World - One Medicine - One Health concept fully applies to tackle the growing problems of antibiotic resistance. The rational and prudent use of antibiotics must apply worldwide in all fields to warrant the durable effectiveness of this valuable and limited drug class in the future.

Keywords: Antibiotic, Public Health, Horizontal Gene Transfer, prudent use

Introduction

Les antibiotiques sont des médicaments capables d'entraîner la destruction ou l'arrêt de la multiplication des micro-organismes. Découverte en 1928 par le biologiste et pharmacologue écossais Sir Alexander Fleming, la pénicilline G, antibiotique produit par la moisissure *Penicillium* empêchant le développement de certaines cultures de bactéries, est commercialisée dès 1940. L'utilisation des antibiotiques en tant que médicaments chez l'Homme et l'animal est considérée comme un des progrès majeurs de la médecine car elle a permis de réduire de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité de nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne.

La recherche et le développement de nouvelles classes d'antibiotiques ont suivi cette découverte et permis la mise au point et l'utilisation d'antibiotiques pour lutter contre diverses pathologies telle que la tuberculose. Depuis moins d'un siècle, l'usage des antibiotiques s'est développé en médecine humaine, avec l'accroissement de la population et l'amélioration des soins, mais également en médecine animale. Les antibiotiques sont désormais largement prescrits chez l'homme et chez l'animal, autant à titre curatif que préventif. Après un âge d'or de découverte de nouvelles familles d'antibiotiques, de la seconde guerre mondiale aux années 80, le rythme de développement de nouvelles familles d'antibiotiques par les compagnies pharmaceutiques s'est considérablement réduit et presque tari à la fin des années 90, pour de multiples raisons, à la fois scientifiques et économiques (ECDC 2009). Dans le même temps, les médecins ont observé le développement de la résistance aux antibiotiques dans différents contextes médicaux. Ce développement de la résistance aux antibiotiques a fait prendre conscience aux médecins d'un risque global de pertes d'efficacité de cet arsenal thérapeutique essentiel pour l'Homme.

Dans tous les cas, l'usage des antibiotiques est susceptible d'entraîner l'émergence de résistances bactériennes qui peuvent se disséminer. Il existe en effet des bactéries dites résistantes aux antibiotiques, c'est à dire qu'elles ne sont pas tuées ou inhibées par les doses d'antibiotiques administrées. Ce phénomène de résistance peut être soit dit naturel, certaines bactéries n'étant pas sensibles naturellement à certains antibiotiques, ou bien acquis. La résistance naturelle à certains antibiotiques est une caractéristique d'une famille, d'un genre ou d'une espèce bactérienne qui est alors partagée entre tous les membres « de ce groupe ». A contrario, la résistance peut être acquise par des bactéries qui étaient préalablement sensibles. Toute utilisation inappropriée d'antibiotique en médecine humaine ou vétérinaire est ainsi susceptible d'influencer le développement de bactéries résistantes. Ainsi, certaines familles d'antibiotiques ne sont déjà plus efficaces contre certaines espèces bactériennes qui y étaient naturellement sensibles. Alors que la découverte de la pénicilline G, puis des différentes familles d'antibiotiques, a permis de lutter très efficacement contre de nombreuses maladies infectieuses, fléaux pour l'homme et les animaux d'élevage, le développement simultané de mécanismes d'antibiorésistance constitue une nouvelle menace pour la santé des animaux et la santé publique.

L'antibiorésistance constitue donc un des défis médicaux majeurs du XXI^e siècle. La Commission européenne estime sur la base d'une publication du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies que, pour l'ensemble des États membres de l'Union, les infections causées par les micro-organismes résistants aux antibiotiques sont responsables annuellement du décès de 25 000 patients et d'un surcoût de soins de santé et de perte de productivité d'1,5 milliard d'euros (ECDC 2009). Le transfert de mécanismes de résistances par l'environnement, le potentiel de développement de telles bactéries, et l'apparition des échecs thérapeutiques en médecine humaine dus aux bactéries zoonotiques, constituent des enjeux sanitaires majeurs pour les filières d'élevage. Cet article a pour objectif de présenter les connaissances acquises ces dernières années en matière de résistance aux antibiotiques et de transfert de l'antibiorésistance afin de montrer que la question de l'antibiorésistance doit être considérée dans sa globalité à travers une recherche et des approches internationale et multidisciplinaire pour enrayer la dynamique de la résistance aux antibiotiques.

1. Les mêmes bactéries et les mêmes antibiotiques.

Il n'existe pas un monde bactérien animal. Pas plus qu'il n'existe un monde bactérien humain. Il existe un monde bactérien tout court. Bien sûr, des différences existent, et certaines espèces bactériennes sont plus fréquemment, voire même exclusivement, rencontrées chez l'homme. C'est le cas du pneumocoque, par exemple. Au contraire, les pasteurelles sont responsables de bon nombre d'infections respiratoires chez les bovins alors qu'elles n'ont pas du tout le même impact chez l'homme. Le monde bactérien est extrêmement diversifié et complexe, et les caractéristiques de chaque isolat bactérien lui confèrent des propriétés infectieuses en terme d'hôte très spécialisées et restreintes ou au contraire largement ubiquistes. Ainsi au sein d'une même famille bactérienne, en fonction du genre, de l'espèce, du sérotype, voir du biotype bactérien, la gamme d'hôtes pouvant être infectés peut être très différente, comme c'est le cas pour les salmonelles. De plus, certaines bactéries, sans être spécifiques de l'homme ou de l'animal, trouvent plus facilement leurs niches ici ou là, en fonction de certains contextes d'élevage ou d'organisation sociale chez l'homme. Il est bien connu que les maladies respiratoires décrites historiquement chez l'homme ont fortement régressé au cours du temps, à la suite des nombreux progrès réalisés en santé publique. Ces variations sont également connues au sein du monde animal, puisque les caractéristiques des pratiques d'élevage sont très différentes d'une espèce animale à l'autre, et ont beaucoup évolué aussi au cours du temps. Mais au final, de nombreux pathogènes bactériens sévissent dans les deux mondes et sont soumis aux mêmes stratégies d'éradication par les médecins ou les vétérinaires.

Etant donné que **les bactéries sont les mêmes, les antibiotiques utilisés le sont aussi**. En effet, à l'état sauvage, chaque espèce bactérienne présente un profil de sensibilité aux antibiotiques qui lui est propre. Elle est sensible ou résistante naturellement aux mêmes molécules, qu'elle provienne de l'homme ou de l'animal. En tant qu'exemple *Escherichia coli* également appelé colibacille, est naturellement résistante à l'érythromycine, un antibiotique bien connu de la famille des macrolides. La raison en est que la paroi de la bactérie *E. coli* ne permet pas à l'érythromycine de pénétrer dans le cytoplasme bactérien, qui est le lieu d'action de cet antibiotique. En revanche, elle est naturellement sensible à l'amoxicilline, et ce principe actif est largement commercialisé chez l'homme comme chez l'animal. Les vétérinaires ont les mêmes besoins en antibiotiques que les médecins. Vu qu'aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été découverte depuis les 30 dernières années, des molécules d'antibiotiques quasi identiques de certaines classes, voir les mêmes molécules sont utilisées en santé animale et en santé humaine. Très peu de familles d'antibiotiques ont un usage réservé strictement à l'homme ou à l'animal, nous pourrions citer par exemple la famille des glycopeptides dont l'usage actuel est strictement hospitalier, mais pour laquelle une molécule l'avoparcine a été utilisée par le passé en élevage.

2. L'homme et l'animal partagent le même environnement.

L'un des corollaires de cette vie commune est que les bactéries des uns partagent le même environnement que les bactéries des autres (Davies *et al.*, 2010). Un point important est par exemple d'admettre qu'aucun réservoir ne doit être considéré comme dépourvu de bactéries résistantes, même si, par construction intellectuelle, tout pourrait conduire à penser le contraire. Par exemple, on pourrait croire n'avoir aucune chance d'identifier d'entérocoques résistants à la vancomycine – des bactéries bien connues en milieu hospitalier - dans des fèces de bovins. Au contraire, chez des bovins sains, prélevés à l'abattoir, il a pu être mis en évidence la présence du gène *vanA* conférant un haut niveau de résistance aux glycopeptides - des antibiotiques d'usage strictement hospitalier - chez des souches d'*Enterococcus faecalis* et *E. faecium* (Haenni *et al.* 2009). Le terreau d'une sélection de résistance

existe ainsi au sein de tout réservoir, démontrant qu'aucune logique dans l'usage de tel ou tel antibiotique ne peut exclure a priori l'amplification d'un phénomène présent, la plupart du temps à bas-bruit, dans la flore commensale.

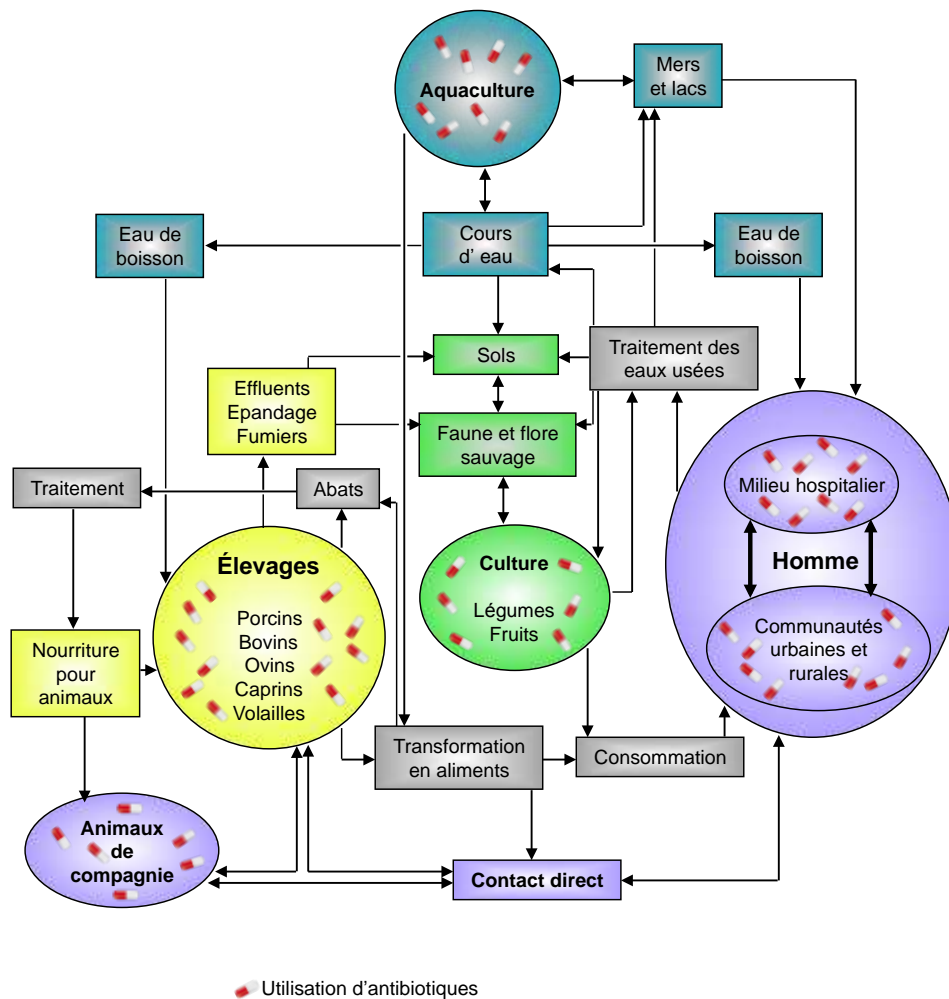


Figure 1 : Dissémination plausible ou avérée de la résistance aux antibiotiques à travers les écosystèmes (adapté de Davies & Davies, 2010).

La question du transfert animal-Homme de la résistance aux antibiotiques constitue souvent un point central du débat. Les passerelles de transmission documentée à l'Homme, de l'antibiorésistance d'origine animale, sont finalement assez peu nombreuses. L'exposition professionnelle en est une, et l'épisode du SARM de type ST398 (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline de Séquence-Type 398), d'origine porcine, est un exemple (Figure 1) (Witte et al. 2007). La voie alimentaire en est indiscutablement une seconde, et les toxi-infections alimentaires humaines dues à des salmonelles multi-résistantes l'illustrent (Figure 1). Par contre, dans ces deux exemples, on voit bien que le réservoir humain n'a pas été envahi par des souches animales résistantes car à l'échelle populationnelle, ces événements contribuent de façon très faible au débat. Par contre, les exemples de transmission inverse de la résistance, c'est-à-dire de l'Homme à l'animal, sont moins médiatisés mais existent également. Ils peuvent être, de façon similaire, liés à un contact étroit de type professionnel, comme dans le cas de la mammite bovine due à un clone épidémique hospitalier bien connu en France (Figure 1) (Haenni et al. 2011). Ils peuvent aussi s'effectuer dans le cadre familial par l'intermédiaire de l'animal de compagnie : en effet, l'essentiel des SARM trouvés chez le chien sont des clones humains (Figure 1) (Haenni et al. 2012a).

Ainsi, le rôle des modes de production, de transports des animaux, d'organisation pyramidale de la reproduction et la mondialisation des échanges diversifient les voies et le débit de transmission au sein des populations humaines et animales des bactéries résistantes aux antibiotiques. Le flux des gènes de résistances dans les filières de production, dans l'environnement et la chaîne alimentaire, le potentiel de développement de telles bactéries, et l'apparition d'échecs thérapeutiques en médecine humaine dus notamment aux bactéries zoonotiques, constituent des enjeux sanitaires majeurs pour la santé publique. Pour toutes ces raisons, les progressions des taux d'antibiorésistance dans les réservoirs animaux et humain doivent impérativement conduire à une prise de conscience de l'urgence d'une diminution de l'usage de ces molécules.

3. Les mêmes phénomènes d'acquisition et de sélection de la résistance.

Utilisés pour traiter les maladies infectieuses chez l'Homme et l'animal, les antibiotiques ont la propriété de détruire ou de bloquer la multiplication des bactéries. Toutefois, certaines d'entre elles réussissent à échapper à l'action de certains antibiotiques et développent de la résistance (Figure 2).

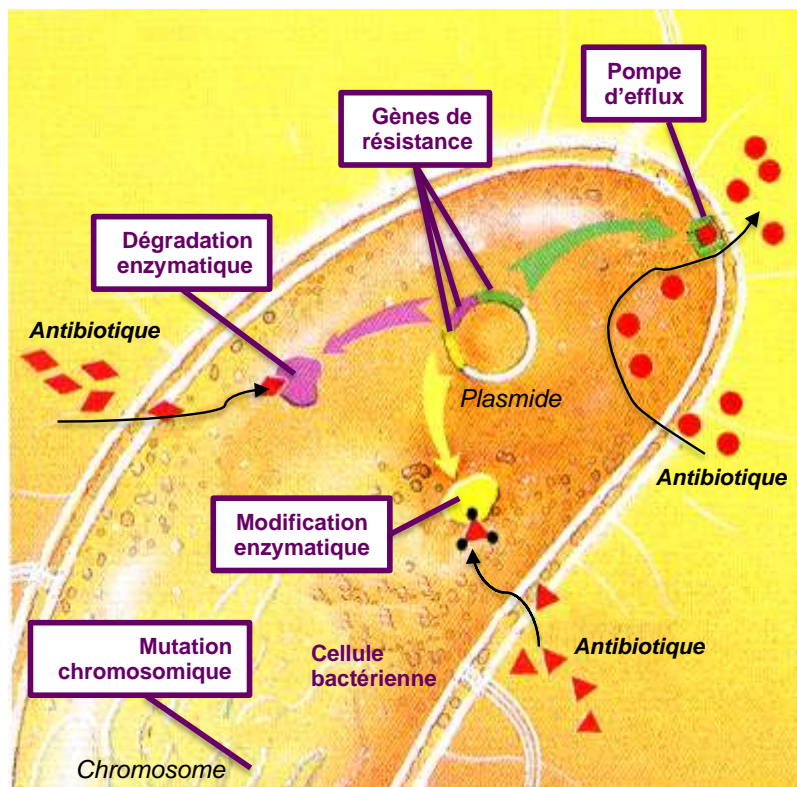


Figure 2. Principaux mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques

- Modification et/ou la dégradation de l'antibiotique par des enzymes bactériennes ; l'antibiotique est alors inactif.
- Modification et/ou la protection de la molécule cible qui empêche l'antibiotique de se lier à elle ; l'absence de liaison annule l'effet toxique.
- Rejet accéléré de l'antibiotique dans le milieu extérieur par des pompes moléculaires ; l'antibiotique n'accède alors plus en quantité suffisante à sa cible.

Si le problème de l'antibiorésistance est devenu si important aujourd'hui, c'est que les bactéries sont capables de devenir résistantes à des antibiotiques pour lesquels elles ne le sont pas naturellement. C'est ce que l'on appelle la résistance « acquise ». De nombreux exemples existent, comme celui du staphylocoque doré résistant à la méticilline (ou SARM). La résistance à la méticilline est une résistance acquise car le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est naturellement sensible à cette molécule.

Tout l'enjeu de l'antibiorésistance aujourd'hui repose donc sur une connaissance la plus complète possible des résistances acquises par toutes les bactéries.

Il faut alors bien comprendre qu'aucun usage antibiotique n'est anodin. De nombreux travaux ont démontré que tout traitement antibiotique crée une pression de sélection favorable au développement des bactéries résistantes. **Tout usage antibiotique sélectionne de la résistance**, et les mécanismes pour la sélectionner sont identiques chez l'Homme et chez l'animal. Là encore, on voit bien qu'il n'y a pas lieu d'opposer l'Homme et l'animal. On sait qu'un grand nombre des gènes de résistance existaient avant la découverte des antibiotiques. Cependant, l'antibiothérapie a considérablement accéléré l'émergence de ce phénomène. En effet, en éliminant les bactéries les plus sensibles, l'usage des antibiotiques conduit inévitablement à sélectionner les bactéries résistantes.

A titre d'exemple, on peut citer les bêta-lactamines. L'usage massif des céphalosporines de troisième (C3G) et de quatrième (C4G) générations avait fortement attiré l'attention en médecine humaine il y a plus de vingt ans, en raison de l'émergence de gènes de résistances à ces antibiotiques dans les hôpitaux. En premier lieu retrouvés chez des bactéries du genre *Klebsiella*, ces gènes sont aujourd'hui surtout hébergés par la bactérie *Escherichia coli*. En médecine vétérinaire, les C3G/C4G sont principalement représentées par le ceftiofur, la cefquinome ou la céfovécine. De façon similaire à ce qui a été observé en médecine humaine, les premières observations de résistance à ces molécules en élevage en France ont été faites en 2006 (Meunier *et al*, 2006), par la caractérisation des mêmes enzymes que celles connues chez l'homme (Madec *et al*, 2008). Ces enzymes sont appelées Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE), et sont capables d'hydrolyser les C3G/C4G. Aux mêmes causes, les mêmes effets, que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal.

La caractérisation moléculaire des souches résistantes aux antibiotiques permet non seulement d'identifier précisément les gènes de résistance responsable mais également de les localiser dans la bactérie (Figure 2). Les gènes de résistance sont souvent localisés sur des plasmides. Les plasmides sont des molécules d'ADN circulaires qui peuvent être transmises très facilement entre bactéries.

Ce dernier point est essentiel puisqu'il est sans doute l'un des éléments majeurs expliquant la forte diffusion de certaines résistances aux antibiotiques. Ainsi, de nombreux facteurs, autres que l'utilisation des antibiotiques jouent un rôle majeur en matière d'épidémiologie de la résistance, notamment en matière de diffusion clonale de clones résistants (ex : SARM ST 398) ou de dissémination de gènes de résistance *via* les éléments mobiles (ex : BLSE).

4. L'arsenal génétique bactérien au service du flux de gènes de résistance.

L'accroissement de la multirésistance aux antibiotiques des bactéries est directement lié à "l'arsenal génétique" dont disposent ces bactéries pour acquérir et s'échanger les gènes de résistance. En effet, l'acquisition de gènes de résistance est largement favorisée lorsque ces gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles. La diffusion des mécanismes de résistance par les éléments génétiques mobiles capables d'être échangés entre de nombreux genres bactériens joue un rôle déterminant dans le développement de la résistance aux antibiotiques.

Les éléments génétiques mobiles, identifiés et étudiés depuis le milieu du XX^{ème} siècle, jouent un rôle considérable dans l'adaptation et l'évolution des bactéries. Ils sont capables de véhiculer un grand nombre de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques mais aussi dans le métabolisme ou encore la pathogénicité.

Les transferts génétiques horizontaux jouent un rôle important dans la dissémination des mécanismes de résistance aux antibiotiques entre espèces bactériennes. Ils repoussent les limites liées à la transmission verticale des gènes et des mutations pendant la division cellulaire. Pour que le transfert horizontal de matériel génétique soit efficace, plusieurs étapes sont nécessaires : l'ADN, support de l'information génétique, doit être transféré de la cellule donneuse à la cellule réceptrice (étape intercellulaire) ; la séquence ADN doit s'intégrer soit au génome (chromosome), soit sur une structure se répliquant de façon autonome (plasmide) ; les gènes apportés par ce fragment d'ADN doivent ensuite être capable de s'exprimer dans la cellule réceptrice.

Les bactéries utilisent trois mécanismes principaux de transfert horizontal d'éléments génétiques entre bactéries d'une même espèce ou d'espèces et de genres différents : la transformation, la transduction et la conjugaison illustrées dans la figure 3.

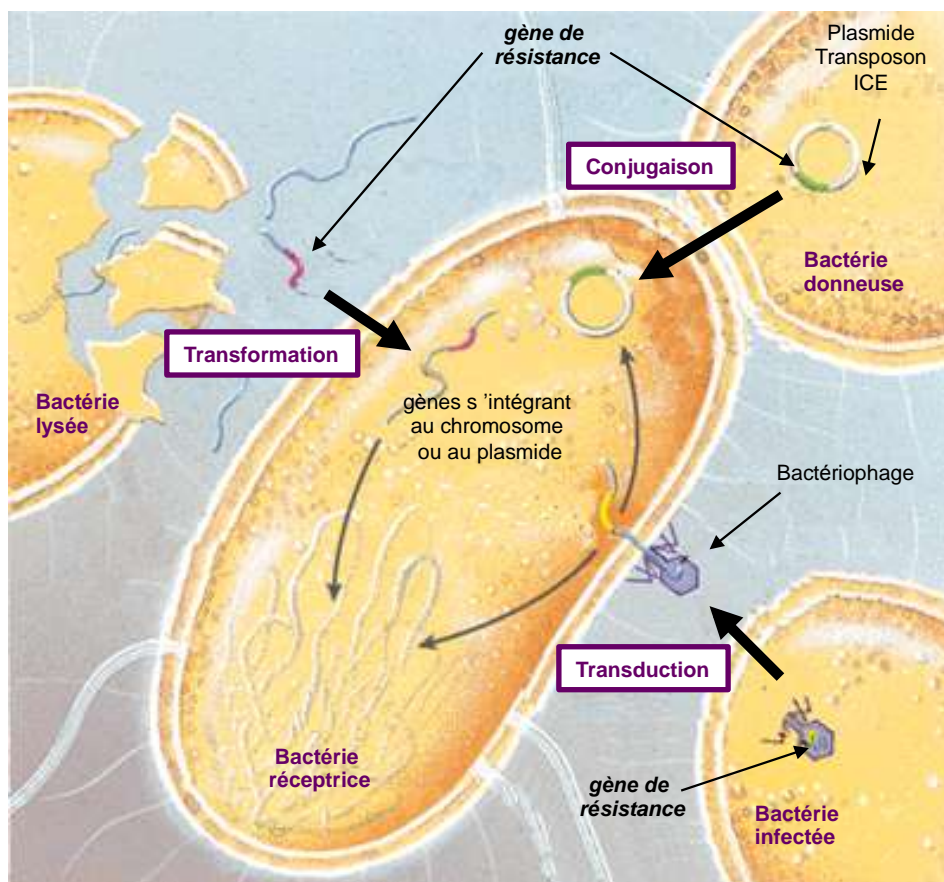


Figure 3. Comment diffusent les gènes de résistance aux antibiotiques.

L'acquisition de la résistance par mutation spontanée est relativement rare. Le plus souvent, les bactéries deviennent résistantes par l'acquisition de gènes de résistance par transfert génétique horizontal. Il existe différents mécanismes de transfert génétique horizontal (conjugaison,

transformation, et transduction), parmi lesquels la conjugaison est probablement le plus efficace, et donc le plus impliqué dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Parmi ces trois mécanismes, la conjugaison bactérienne est le mécanisme le plus fréquent de transmission d'ADN entre bactéries, c'est également celui qui permet le transfert d'importantes quantités d'information génétique le plus rapidement possible. La conjugaison nécessite un contact étroit entre bactéries pour permettre le transfert directionnel d'ADN d'une bactérie donneuse vers une bactérie réceptrice (Figure 3). **La conjugaison bactérienne permet notamment le transfert horizontal des plasmides qui représentent le principal support génétique de gènes de résistance aux antibiotiques.** D'autres éléments génétiques mobiles véhiculant des gènes de résistance tels que des transposons et d'autres éléments génétiques intégrés au chromosome bactérien utilisent également la conjugaison pour disséminer.

En effet, la dissémination des gènes de résistance nécessite leur présence sur des supports génétiques pouvant être transmis à la descendance (transfert vertical) et capables de diffuser horizontalement d'une bactérie à une autre. Les deux supports génétiques capables de se répliquer de façon autonome et donc transmis aux cellules-filles sont le chromosome et les plasmides. D'un point de vue général, les gènes de résistance sont toujours portés par l'une de ces deux structures génétiques dans la bactérie. Les deux molécules que constituent le chromosome et les plasmides sont le support de nombreuses autres structures génétiques comme les séquences d'insertion, les transposons, les intégrons, les éléments intégratifs et conjugatifs qui véhiculent les gènes de résistance soit au niveau intra-cellulaire, c'est-à-dire entre différents supports réplcatifs au sein d'une bactérie, soit entre différentes bactéries par conjugaison (inter-cellules).

Comme indiqué précédemment, la caractérisation moléculaire des souches résistantes aux antibiotiques permet non seulement d'identifier précisément les gènes de résistance responsables, mais également de les localiser sur les divers supports génétiques et d'effectuer un typage moléculaire extrêmement fin de ces derniers. Cette capacité de typage des plasmides, des transposons et îlots génomiques intégrés au chromosome par des technologies récentes nous permet d'établir « une plaque d'immatriculation » des plasmides de résistance aux antibiotiques qui peut être constituée non seulement du type de gènes de résistance véhiculés, mais de nombreuses autres caractéristiques propres aux plasmides. A ce jour, nous sommes ainsi capables de suivre la dissémination, y compris géographique, d'un phénomène de résistance et de son (ou ses) support(s) génétique(s) associé(s), quels que soient le genre et l'origine de la bactérie résistante, humaine, animale, environnementale.

A titre d'exemple, une famille d'éléments génétiques mobiles intégrés au chromosome des salmonelles appelé « *Salmonella* genomic island 1, SGI1 » est responsable de la dissémination de résistances multiples aux antibiotiques (Doublet *et al.*, 2005). Cet îlot SGI1 de multirésistance a diffusé chez des nombreux sérotypes de salmonelles d'origine extrêmement variées (homme, animal, chaîne alimentaire, et environnement) à travers le monde, ainsi que plus récemment chez des bactéries du genre *Proteus mirabilis* (Boyd *et al.*, 2008 ; Doublet *et al.*, 2008 ; Doublet *et al.*, 2010). L'identification fine de ce support permet de retracer et de suivre la dissémination des résistances entre les écosystèmes et d'identifier les voies de transmission à travers le monde (Le Hello *et al.*, 2011 ; Le Hello *et al.*, 2012).

Nous pourrions également de nouveau citer l'exemple de la résistance aux C3G/C4G par les Béta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE). Les gènes responsables de la synthèse de BLSE sont localisés sur des plasmides, et sont donc extrêmement transmissibles. Des plasmides identiques ont déjà été retrouvés chez différents genres bactériens issues de filières de production différentes (volaille et bovins, par exemple) ainsi que chez l'homme (Cloeckaert *et al.*, 2010); ces mêmes plasmides ont également été retrouvés et isolés à plusieurs années d'intervalle dans différents pays d'Europe (Cloeckaert *et al.*, 2007 ; Haenni *et al.*, 2012b ; Madec *et al.*, 2011). Les travaux les plus récents montrent également que les effluents, qu'ils soient humains ou animaux, disséminent dans l'environnement

exactement les mêmes supports génétiques de la résistance que ceux qui connaissent actuellement un succès épidémique en médecine humaine.

Enfin, les antibiotiques peuvent également favoriser le transfert de gènes. De faibles concentrations d'antibiotiques peuvent ainsi augmenter d'un facteur 10 à 100 le transfert par conjugaison bactérienne de certains éléments génétiques mobiles intégrés au chromosome des bactéries, mais également la capacité à acquérir et intégrer dans leur génome de l'ADN exogène (Figure 3 ; la transformation) (Whittle *et al*, 2002). Les plus récentes avancées en terme de recherche ont également montré que les bactéries sont capables de répondre aux stress créés par les antibiotiques (lors d'un traitement) en réorganisant certains gènes de résistance au sein de leur génome pour favoriser la résistance aux antibiotiques (plasticité génétique) (Baharoglu *et al*, 2010 ; Hocquet *et al*, 2012).

Conclusion et perspectives de lutte contre l'antibiorésistance

La sélection de l'antibiorésistance découle en premier lieu de l'usage des antibiotiques. Comme nous l'avons dit, tout usage sélectionne de la résistance, il s'agit d'un effet indésirable incontournable. Plusieurs mécanismes contribuent ensuite à amplifier ce phénomène de sélection, puis à favoriser la diffusion de l'antibiorésistance. Sur ces aspects, le médecin et le vétérinaire ont tous deux une responsabilité partagée, puisqu'ils prescrivent les antibiotiques. Et comme la sélection de la résistance est une conséquence obligatoire de l'usage, il reste à n'en pas douter que la tendance à l'augmentation de l'antibiorésistance observée depuis plusieurs années chez l'homme et l'animal, ne peut s'inverser que si les conditions de prescription se modifient. C'est tout l'enjeu de l'usage raisonné (voire du moindre usage) des antibiotiques tant chez l'Homme que chez l'animal. Le développement de la résistance aux antibiotiques est un problème global qui nécessite des actions de recherche, de surveillance, d'éducation destinées à développer un usage prudent, ciblé, et raisonné de cette classe thérapeutique essentielle pour les médecins et les vétérinaires afin de préserver la santé publique. De nombreux exemples de résistances galopantes pourraient être pris pour préfigurer un avenir sombre si les habitudes d'usage n'étaient pas modifiées.

Cependant, dès 2001, le premier plan national « **Pour préserver l'efficacité des antibiotiques** » a été mis en oeuvre à l'initiative du Ministère de la Santé, puis il s'est poursuivi par un second et un troisième. Ceux-ci ont été déclinés notamment par différentes campagnes de communication avec pour messages « **Les antibiotiques c'est pas automatique !** » ou encore « **Les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts** ». La même initiative a été prise récemment en médecine vétérinaire avec un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance qui se décline au travers de 40 mesures visant notamment une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en 5 ans.

Dans le domaine d'un meilleur usage des antibiotiques, la recherche progresse également pour lutter contre l'antibiorésistance. Des résultats récents ont montré l'impact des traitements précoce et tardif à base de marbofloxacin –un antibiotique de la famille des fluoroquinolones utilisé chez les animaux– chez des souris modèles pour la pneumonie (Ferran *et al*, 2011). Les chercheurs ont notamment suivi la survie des souris, l'éradication des bactéries et la prévention de l'émergence et de la sélection des résistances aux antibiotiques. Selon leur postulat de départ, un traitement précoce avec une plus faible dose d'antibiotique serait plus bénéfique. Ce travail a prouvé que la taille de la population bactérienne sur le site de l'infection - qui est le corollaire des différents temps d'administration des antibiotiques (précoce ou tardif) - joue un rôle déterminant sur l'efficacité des antibiotiques. Les chercheurs ont démontré qu'une faible dose d'antibiotique administrée précocement donne les mêmes résultats sur l'éradication des bactéries qu'une dose 40 fois plus importante administrée plus tardivement (Ferran *et al*, 2011). Pour les doses d'antibiotiques testées, la survie des souris était supérieure lors du traitement précoce comparativement au traitement tardif. De plus, quelle que soit la dose d'antibiotique utilisée, la sélection de bactéries résistantes a toujours été moindre pour un traitement précoce (Ferran *et al*,

2011). Ces travaux ouvrent **de nouvelles perspectives pour un usage raisonné des antibiotiques** qui combine les objectifs de réduction de leur utilisation –un enjeu de santé publique- et du maintien de la santé animale. En élevage, une stratégie de traitement précoce et ciblé des seuls animaux infectés pourrait se substituer efficacement à la stratégie actuelle des traitements collectifs et permettre un contrôle des infections et de leur propagation tout en réduisant les quantités d'antibiotiques utilisées, tant au niveau individuel (doses plus faibles) qu'au niveau collectif (moins d'animaux traités). Cette stratégie est indissociable du développement de méthodes de détection précoce (avant symptômes visibles) des animaux infectés, qui soient adaptées aux espèces d'intérêt agronomique et aux contraintes des élevages.

Une recherche « amont » portant sur les mécanismes bactériens de diffusion des éléments génétiques mobiles véhiculant les gènes de résistance est également développée avec comme idée sous-jacente d'agir directement sur les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques. Différentes stratégies sont envisagées soit pour bloquer la dissémination des gènes entre bactéries en ciblant par exemple certaines fonctions-clés dans le mécanisme de conjugaison bactérienne ou bien en agissant sur la persistance – le maintien de ces éléments génétiques au sein du génome des bactéries (Garcillan-Barcia et al, 2007 ; Van Melderen et al, 2009).

En conclusion, le temps d'opposer les médecines humaine et vétérinaire est bel et bien révolu. Aujourd'hui, tous les acteurs, médecins, vétérinaires, microbiologistes, ONG tels que l'OMS, la FAO, l'OIE s'accordent tous pour affirmer que la problématique de la résistance aux antibiotiques nécessite une approche globale basée sur le concept « One Health » (une seule santé). L'inquiétude est telle qu'un retour à l'ère d'avant les antibiotiques pourrait être imaginé si rien n'est fait. Pour garantir globalement la santé publique, il est crucial de préserver durablement l'efficacité de ces médicaments précieux et en nombre limité et ceci, au niveau mondial et dans tous les secteurs, afin de réduire l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

Références bibliographiques

Baharoglu Z., Bikard D., Mazel D., 2010. Conjugative DNA transfer induces the bacterial SOS response and promotes antibiotic resistance development through integron activation. *PLoS Genetics* 21, e1001165.

Boyd D.A., Shi X., Hu Q.H., Ng L.K., Doublet B., Cloeckaert A., Mulvey M.R., 2008. *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1), variant SGI1-I, and a new variant SGI1-O in *Proteus mirabilis* clinical isolates from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 52, 340-344.

Cloeckaert A., Praud K., Doublet B., Bertini A., Carattoli A., Butaye P., Imberechts H., Bertrand S., Collard J. M., Arlet G., Weill F.X., 2007. Dissemination of an Extended-Spectrum- β -Lactamase *bla*_{TEM-52} Gene-Carrying IncI1 Plasmid in Various *Salmonella enterica* Serovars Isolated from Poultry and Humans in Belgium and France between 2001 and 2005. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51, 1872-1875.

Cloeckaert A., Praud K., Lefevre M., Doublet B., Pardos M., Granier S., Brisabois A., Weill F. X., 2010. Extended-spectrum- β -lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene-carrying IncI1 plasmid in *Salmonella enterica* isolates from poultry and Humans in France, 2003-2008. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, 4484-4486.

Davies J., Davies D., 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74, 417-433.

Doublet B., Boyd D.A., Mulvey M.R., Cloeckaert A., 2005. The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilizable element. *Molecular Microbiology* 55, 1911-1924.

Doublet B., Poirel L., Praud K., Nordmann P., Cloeckaert A., 2010. European clinical isolate of *Proteus mirabilis* harbouring the *Salmonella* genomic island 1 variant SGI1-O. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65, 2260-2262.

Doublet B., Praud K., Bertrand S., Collard J. M., Weill F.X., Cloeckaert A., 2008. Novel insertion sequence- and transposon-mediated genetic rearrangements in the genomic island SGI1 of *Salmonella enterica* serovar Kentucky. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, 3745-3754.

ECDC/EMA Joint technical report, 2009. The bacterial challenge : time to react. (<http://www.http://ecdc.europa.eu>)

Ferran A.A., Toutain P.L., Bousquet-Mélou A., 2011. Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical, microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Veterinary Microbiology* 148, 292-297.

Garcillan-Barcia M. P., Jurado P., Gonzalez-Pérez B., Moncalian G., Fernandez L.A., de la Cruz F., 2007. Conjugative transfer can be inhibited by blocking relaxase activity within recipient cells with intrabodies. *Molecular Microbiology* 63, 404-416.

Haenni M., Saras E., Châtre P., Meunier D., Martin S., Lepage G., Ménard M.F., Lebreton P., Rambaud T., Madec J.Y., 2009. *vanA* in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus casseliflavus* detected in French cattle. *Foodborne Pathogens and Diseases* 6, 1107-1111.

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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66, 216-218.

Haenni M., Saras E., Châtre P., Médaille C., Bes M., Vandenesch F., Madec J.Y., Laurent F.A., 2012. USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 326-329.

Haenni M., Saras E., Métayer V., Doublet B., Cloeckaert A., Madec J.Y., 2012. Spread of *bla*_{TEM-52} gene is mainly ensured by Inc11/ST36 plasmids in *Escherichia coli* isolated from cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 2774-2776.

Hocquet D., Llanes C., Thouverez M., Kulasekara H.D., Bertrand X., Plésiat P., Mazel D., Miller S.I., 2012. Evidence for induction of integron-based antibiotic resistance by the SOS response in a clinical setting. *PLoS Pathogens* 8, e1002778.

Le Hello S., Hendriksen R. S., Doublet B., Fisher I., Nielsen E. M., Whichard J. M., Bouchrif B., Fashae K., Granier S. A., Jourdan-Da-Silva N., Cloeckaert A., Threfall E. J., Angulo F. J., Aarestrup F. M., Wain J., Weill F. X., 2011. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *Journal of Infectious Diseases* 204, 675-684.

Le Hello S., Weill F.-X., Guibert V., Praud K., Cloeckaert A., Doublet B., 2012. Early strains of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky sequence type 198 from southeast Asia harbor *Salmonella* Genomic Island 1-J variants with a novel insertion sequence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, 5096-5102.

Madec J.Y., Lazizzera C., Châtre P., Meunier D., Martin S., Lepage G., Ménard M.F., Lebreton P., Rambaud T., 2008. Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in *Enterobacteriaceae* strains from cattle in France. *Journal of Clinical Microbiology* 46, 1566-1567.

Madec J.Y., Doublet B., Ponsin C., Cloeckaert A., Haenni M., 2011. Extended-spectrum beta-lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene carried on an Inc11 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66, 942-944.

Meunier D., Jouy E., Lazizzera C., Kobisch M., Madec J.Y., 2006. CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *International Journal of Antimicrobial Agents* 28, 402-407.

Van Melderen L., Saavedra De Bast M., 2009. Bacterial toxin-antitoxin systems: more than selfish entities? *PLoS Genetics* 5, e1000437.

Whittle G., Shoemaker N. B., Salyers A.A., 2002. The role of *Bacteroides* conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Cellular Molecular Life Science* 59, 2044-2054.

Witte W., Strommenger B., Stanek C., Cuny, C., 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases* 13, 255–258.