

Chapitre 4 : les zoonoses bactériennes, comparaisons, traitements et résistances

Les zoonoses alimentaires d'origine bactérienne sont les plus fréquentes. Les principales bactéries impliquées sont *Campylobacter jejuni* et *C. coli*, responsables de la campylobactériose, *Salmonella typhimurium* et *S. enteritidis*, à l'origine de la salmonellose (différente de *S. typhi*, à l'origine des fièvres typhoïdes), *Yersinia enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*, agents de la yersiniose entérique (différente de *Y. pestis*, agent de la peste), et certaines souches d'*Escherichia coli*. Ces diverses bactéries font naturellement partie de la microflore intestinale des animaux de production (volailles, ruminants, porcs) et sauvages, et sont donc présentes dans les intestins d'animaux producteurs d'aliments sans effet pathogène pour eux. Chez les humains, elles peuvent provoquer des infections parfois très graves, en particulier chez les personnes fragiles. C'est le cas par exemple des souches de *E. coli* dites « entérohémorragiques » (EHEC), qui produisent des toxines entraînant de fortes douleurs abdominales accompagnées de diarrhées sanglantes. Le sérotype O157:H7, parfois évoqué sous le nom de « maladie du hamburger », est le plus problématique pour la santé publique.

En complément, on peut citer également *Listeria monocytogenes*, une bactérie hébergée dans le tube digestif de nombreuses espèces de vertébrés, comme chez les bovins, les ovins, les caprins ou les poules, et qui peut ainsi se retrouver dans des aliments contaminés par leurs excréments. Cette bactérie a la particularité de se multiplier à de faibles températures et peut par conséquent proliférer sans problème dans les réfrigérateurs domestiques. Elle peut provoquer chez les personnes fragiles une maladie rare, mais grave, la listériose

ZOONOSES BACTÉRIENNES ET RÉSISTANCES AUX ANTIMICROBIENS

La fièvre Q

La fièvre Q a été décrite pour la première fois dans les années 1930 en Australie, lors de la survenue d'une maladie fébrile d'origine inconnue chez des travailleurs d'abattoir. La maladie était alors désignée sous le nom de Query

fever en anglais, qu'on pourrait traduire par « fièvre d'origine inconnue » en français. Le Q de query, qui signifie « question », a ensuite été conservé lors de la traduction du nom de la maladie en français.

L'identification de la bactérie responsable de cette maladie, *Coxiella burnetii*, était compliquée à l'époque, car il s'agit d'une bactérie de petite taille qui se développe dans des cellules et ne peut donc pas être cultivée comme les bactéries dites « classiques ». Cette bactérie est capable de former des pseudo-spores résistantes pendant de longues périodes dans l'environnement.

Elle est transmise essentiellement par voie aérienne et est considérée, dans certains pays, comme une arme biologique potentielle. Il semble que la bactérie puisse être diffusée sur de grandes distances sous la forme d'aérosols, comme l'illustre une épidémie urbaine survenue en 1996 à Chamonix, où la diffusion aurait été favorisée par la présence d'un hélicoptère à proximité d'un abattoir de ruminants.

Dans le monde animal, la fièvre Q est avant tout une maladie des ruminants domestiques (bovins, ovins et caprins), considérés comme le principal réservoir. Chez eux, la maladie se manifeste essentiellement par des avortements. Les animaux infectés excrètent la bactérie en grande quantité, en particulier dans les produits de mise bas ou d'avortement et dans les excréments.

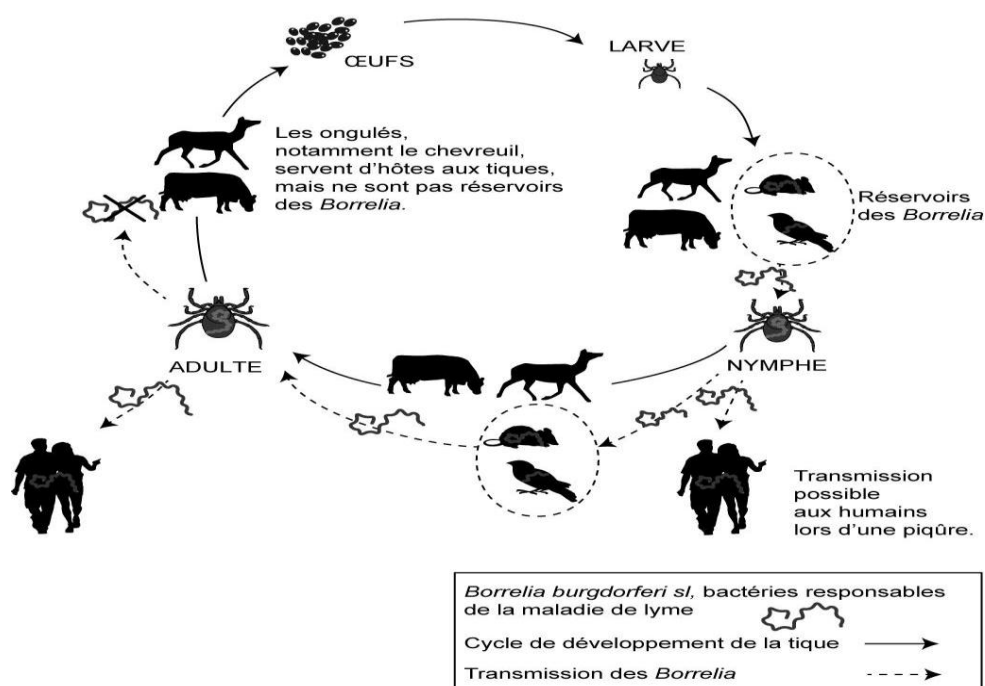
L'humain peut être contaminé à partir de ces matières infectieuses. L'infection est souvent asymptomatique et révélée uniquement a posteriori par la détection d'anticorps spécifiques. Quand des signes cliniques apparaissent, ils peuvent aller d'un simple syndrome pseudo-grippal à une maladie grave, avec en particulier des troubles cardiaques, pulmonaires, hépatiques et des avortements. En France, des cas groupés de personnes contaminées à partir d'une même source animale sont observés de façon sporadique. La prévention repose sur le suivi sanitaire des troupeaux de ruminants en cas de vagues d'avortements. Comme pour les autres maladies abortives, il est recommandé aux éleveurs de manipuler les avortons et les placentas avec des gants, et de les éliminer à l'équarrissage, mais ces préconisations sont parfois complexes à mettre en pratique. Le compostage du fumier, qui permettrait de diminuer la viabilité des

pseudo-spores, est par ailleurs préconisé avant épandage dans les pâtures. Enfin, il est recommandé aux élevages accueillant du public d'interdire l'accès aux zones de mises bas aux visiteurs.

La borréliose de Lyme

La borréliose de Lyme est une zoonose transmise par les tiques du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus* en Europe) de la famille des tiques dures, ixodidés (voir figure 7). Le nombre de nouveaux cas par an chez l'humain est estimé à 50 000 selon les données du réseau Sentinelles en France de 2019, et à 300 000 aux États-Unis. Elle est due à des spirochètes, et plus précisément des bactéries pathogènes appartenant au groupe d'espèces de *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Ce groupe comprend actuellement une vingtaine d'espèces, dont cinq sont avérées pathogènes pour l'humain. Les *Borrelia* auraient évolué depuis leur association commensale avec les ancêtres des tiques actuelles, avant la séparation entre tiques molles (argasidés), qui transmettent les *Borrelia* des fièvres récurrentes, et tiques dures.

La borréliose de Lyme fut pour la première fois décrite en 1975 dans la localité de Lyme, dans le Connecticut aux États-Unis, suite à une épidémie d'arthrite chez les enfants. En 1982, Willy Burgdorfer (1925-2014), un chercheur américain d'origine suisse, isola la bactérie, qui porte depuis son nom et celui du microbiologiste Amédée Borrel (1867-1936), élève de Louis Pasteur. Si la maladie a été décrite en 1975, elle existait certainement auparavant ; la première description du signe caractéristique de la maladie, l'érythème migrant, date de 1905 par un médecin suédois (Afzelius), et la première description d'un cas de neuroborréliose en 1922 par deux Français (Garin et Bujadoux). Des séquences apparentées à *B. burgdorferi* ont par ailleurs été retrouvées sur les restes de l'humain momifié naturellement découvert en Italie, Ötzi, datant de 3 300 ans.



Les tiques *Ixodes ricinus* se développent en quatre étapes, oeufs, larves, nymphes et adultes. En tant que larves et nymphes, elles se nourrissent sur de nombreux vertébrés : mammifères, oiseaux et reptiles à écailles (squammates). Les adultes, eux, ont une préférence pour les grands mammifères, en particulier les grands ongulés comme le chevreuil (*Capreolus capreolus*). Les tiques s'infectent en se nourrissant sur les animaux infectés (réservoirs) qui sont principalement des rongeurs et des oiseaux. L'infection d'une tique adulte ne se transmet quasiment pas à sa descendance, aussi les larves ne sont pas infectées. Suivant les régions, environ 5 à 20 % des nymphes sont infectées et 15 à 25 % des adultes. Les bactéries sont inoculées chez l'humain par une nymphe ou une tique adulte infectée. Il faut en général un minimum de 24 heures pour que la bactérie passe du tube digestif de la tique, où elle se trouve quand les tiques ne piquent pas, aux glandes salivaires pour être injectée. Chez l'humain, si le système immunitaire ne détruit pas la bactérie, la maladie peut évoluer en trois phases. Les différentes atteintes cliniques varient suivant l'espèce de *Borrelia* en cause. Une première phase est une phase cutanée avec l'apparition d'un érythème migrant, une tache rouge qui grandit autour du point de piqûre dans le mois suivant la piqûre. Cet érythème apparaîtrait entre 50 et 80 % des cas (des chiffres à prendre avec précaution). Il disparaît spontanément. La maladie peut alors évoluer favorablement ou se poursuivre dans une deuxième phase, la phase précoce disséminée, avec des manifestations possibles neurologiques, dermatologiques, rhumatologiques, cardiaques et ophtalmiques. Si rien n'est fait, la maladie peut évoluer vers une phase tertiaire tardive avec des conséquences neurologiques, articulaires et dermatologiques importantes.

La peste

La peste est une des rares maladies à avoir durablement marqué l'histoire de l'humanité. Il a fallu plusieurs siècles aux populations de l'Ancien Monde pour récupérer des pertes en vies causées par l'épidémie médiévale, appelée postérieurement la « peste noire ». Le terme « peste » est d'ailleurs d'un usage assez fréquent dans des contextes variés, mais toujours en association avec un phénomène possiblement majeur.

La peste est une maladie causée par *Y. pestis*, bactérie propre à diverses espèces de rongeurs de zones semi-désertiques et transmise d'abord par leurs puces. Le berceau historique de la maladie doit se trouver du côté de la Chine et de certaines régions d'Asie centrale. Différents rongeurs, des écureuils terrestres (sciuridés) d'un côté, des muridés désertiques (mériones et gerbilles) de l'autre, pourraient représenter les espèces initialement concernées.

Ces animaux habitent des terriers dans lesquels puces et bactéries peuvent survivre plusieurs mois après leur abandon par les petits mammifères. Les puces pondent dans la litière des terriers dans laquelle leurs larves se développent. Ce n'est qu'après leur dernière mue vers le stade imago qu'elles deviennent hématophages et envahissent le pelage de leur hôte. On pense que des rats noirs (*Rattus rattus*), devenus commensaux et contaminés par une espèce sauvage

de rongeur, ont apporté la bactérie aux humains. Classiquement, on décrit trois pandémies de peste. La plus anciennement connue, la peste de Justinien, empereur romain de Byzance, a duré du milieu du vie au milieu du viiie siècle après J.-C., sévissant essentiellement autour du bassin méditerranéen. Elle a probablement contribué à la chute de l'Empire romain. La peste noire a débuté au milieu du xive siècle et a duré jusqu'au xviiiie siècle, ravageant non seulement l'Europe, mais aussi une partie de l'Asie. L'Europe a perdu au moins le quart de sa population. Le début de la troisième pandémie est daté assez précisément de 1894. Partie de Chine, passée par l'Inde et Hong Kong, elle a peu à peu envahi une grande partie de la planète, s'installant durablement à Madagascar et en Amérique par exemple. Aujourd'hui, seule l'Europe et probablement quelques îles et archipels semblent indemnes.

La tuberculose

La tuberculose, et plus largement les maladies liées au genre bactérien *Mycobacterium*, permet d'aborder les zoonoses dans le sens complet du terme, c'est-à-dire avec échange depuis les humains vers les animaux comme depuis les animaux vers les humains. En effet, il semble bien que la bactérie responsable de la tuberculose humaine, *M. tuberculosis*, descende d'une mycobactérie tellurique secondairement adaptée aux humains et devenue un parasite strict. Ce serait même la seule mycobactérie dans ce cas. L'histoire commune entre *H. sapiens* et *M. tuberculosis* est ancienne et date au moins de 70 000 ans, donc bien avant le Néolithique. Il est même possible que le début précède l'apparition de *H. sapiens*. Certains discutent de la possibilité de lésions osseuses compatibles avec la tuberculose sur des restes de *H. erectus* d'il y a 500 000 ans, donc avant l'émergence de *H. sapiens*. Dans tous les cas, cette longue coévolution a rendu la bactérie dépendante de l'espèce humaine, alors que les autres mycobactéries sont d'abord telluriques, parfois portées sans signe clinique et parfois pathogènes. Si aujourd'hui la tuberculose est une des maladies majeures de l'humanité, toutes causes confondues, avec 10 millions de cas recensés dans le monde en 2017 pour 1,4 million de décès cette même année, l'histoire évolutive du genre et des espèces *Mycobacterium* est assez complexe. On classe généralement le genre en deux groupes : le « complexe *Mycobacterium tuberculosis* » (CMTB), comprenant *M. tuberculosis* et *T. bovis* (agent de la tuberculose bovine) entre autres, et le complexe des mycobactéries non tuberculeuses, dont font partie par exemple *M. avium* (voir p. 76) et *M. leprae*, agent de la lèpre propre aux humains. La plus grande diversité connue de CMTB se trouve en Afrique, ce qui correspond bien aussi à l'histoire de l'humanité telle qu'elle est aujourd'hui comprise. *H. sapiens* et *M. tuberculosis* semblent avoir émergé tous les deux sur le continent africain avant d'en sortir, probablement ensemble. Parallèlement, plusieurs formes sont adaptées à diverses espèces de mammifères comme *M. orygis* chez les antilopes africaines, *M. mungi* et *M. suricattae* chez les mangoustes africaines, *M. bovis* et *M. caprae* chez les ruminants domestiques. Dans le détail, il semble bien que l'agent de la tuberculose bovine (*M. bovis*) représente l'adaptation

aux bovins de la bactérie humaine lors de leur domestication il y a peut-être huit millénaires. D'autres mycobactéries ont suivi le chemin inverse. En Amérique précolombienne, les habitants de la côte pacifique se seraient contaminés avec *M. pinnipedii*, porté par phoques et otaries. Après l'arrivée des Européens, *M. tuberculosis* s'est installé dans le Nouveau Monde. En résumé et pour ces trois dernières espèces bactériennes :

- **M. tuberculosis** chez les humains n'est pas une bactérie d'origine zoonotique, mais est d'origine tellurique et anciennement adaptée aux humains ; elle peut aujourd'hui être transmise sporadiquement aux bovins ainsi qu'aux chiens et aux chats ;
- **M. bovis** chez les bovins est d'origine humaine (*M. tuberculosis*), son adaptation aux bovins date de leur domestication. *M. bovis* peut être zoonotique pour les humains. Dans les pays où le lait n'est pas pasteurisé systématiquement, environ 10 % des cas de tuberculose chez les humains sont liés à *M. bovis*. Par contre, la recrudescence actuelle de la tuberculose bovine dans certains pays occidentaux ne représente pas un problème de santé publique, mais un problème économique. La concordance temporelle de ce phénomène découle probablement de plusieurs facteurs comme l'augmentation assez récente de la taille de certains élevages, une circulation croissante des animaux, mal encadrée d'un point de vue sanitaire, et un probable relâchement dans la pratique de plusieurs espèces de la faune sauvage de manière imprévue, donc non anticipée. Cela a débouché sur des schémas épidémiologiques nouveaux. En Europe occidentale, trois espèces semblent jouer le rôle potentiel de source en retour vers les bovins, à savoir le sanglier (*Sus scrofa*), le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) et le blaireau (*Meles meles*) ;
- *M. pinnipedii*, propre aux pinnipèdes, peut se transmettre aux humains et représente donc une bactérie zoonotique potentielle. En ce qui concerne le bacille de Hansen (*M. leprae*), son écologie correspond mieux aux modes de vie anciens, pré-agriculture et pré-révolution industrielle. La découverte en 2008 d'une nouvelle bactérie proche (*M. lepromatosis*) et la mise évidence en 2016 de ces deux espèces chez des écureuils roux européens (*Sciurus vulgaris*) contemporains questionnent. Les souches de *M. lepromatosis* isolées des écureuils roux britanniques ont divergé des souches humaines il y a peut-être 27 000 ans. Inversement, celles de *M. leprae* identifiées chez *S. vulgaris* correspondent à celles ayant circulé au Moyen Âge en Angleterre chez les humains.

La résistance antimicrobienne

Qu'est-ce que la résistance aux antimicrobiens ?

La résistance aux antimicrobiens survient lorsque les bactéries, les virus, les champignons et les parasites évoluent au cours du temps et ne répondent plus aux médicaments, rendant plus complexe le traitement des infections et augmentant le risque de propagation, de forme grave de la maladie et de décès. Du fait de la résistance aux antimicrobiens, les antibiotiques et autres médicaments antimicrobiens perdent leur efficacité et les infections deviennent de plus en plus difficiles voire impossibles à traiter.

En quoi la résistance aux antimicrobiens est-elle une préoccupation mondiale ?

L'apparition et la propagation de pathogènes résistants aux médicaments qui ont acquis de nouveaux mécanismes de résistance, conduisant à la résistance aux antimicrobiens, continue à compromettre notre capacité à traiter des maladies infectieuses courantes. Particulièrement inquiétante est la propagation mondiale rapide des bactéries multi- et pan-résistantes (connues aussi sous le nom de « superbactéries ») qui provoquent des infections ne pouvant pas être traitées avec les antimicrobiens existants tels que les antibiotiques.

La filière de développement clinique de nouveaux antimicrobiens est au point mort. En 2019, l'OMS a recensé 32 antibiotiques en développement clinique qui correspondent à la liste OMS des agents pathogènes prioritaires, dont six seulement ont été classés comme novateurs. En outre, le manque d'accès à des antimicrobiens de qualité reste un grave sujet de préoccupation. Les pénuries d'antibiotiques touchent des pays à tout niveau de développement et en particulier leurs systèmes de soins.

Les antibiotiques perdent de plus en plus leur efficacité au fur et à mesure de la propagation de la résistance aux médicaments, ce qui conduit à des infections de plus en plus difficiles à traiter et à des décès. Le besoin de nouveaux antibactériens devient extrêmement urgent – pour traiter par exemple les infections par les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes figurant sur la liste OMS des pathogènes prioritaires. Toutefois, si l'on ne modifie pas maintenant la façon dont sont utilisés les antibiotiques, ces nouveaux médicaments subiront le même sort que les antibiotiques actuels et deviendront à leur tour inefficaces. Le coût de la résistance aux antimicrobiens pour les économies nationales et les systèmes de santé est considérable puisqu'elle a une incidence sur la productivité des patients et de leurs soignants en augmentant la durée des séjours en hôpital et en imposant des soins plus intensifs et plus coûteux.

En l'absence d'outils efficaces pour la prévention et le traitement approprié des infections résistantes aux médicaments et faute d'amélioration de l'accès à des antimicrobiens existants ou nouveaux de qualité garantie, le nombre de personnes dont le traitement échoue ou qui décèdent augmentera. Certains actes médicaux, comme les interventions chirurgicales (les césariennes ou la pose d'une prothèse de hanche, par exemple), la chimiothérapie anticancéreuse ou la transplantation d'organes, deviennent plus risqués.

Quels sont les facteurs accélérant l'apparition et la propagation de la résistance aux antimicrobiens ?

La résistance aux antimicrobiens survient naturellement au cours du temps, en général à la suite de modifications génétiques. On retrouve les germes résistants aux antimicrobiens chez l'être humain, l'animal, dans les aliments et dans l'environnement (eau, sol et air). Ils peuvent se propager d'une personne à l'autre, de l'homme à l'animal, ainsi qu'à partir des aliments d'origine animale. Les principaux facteurs contribuant à l'apparition de la résistance sont **l'usage abusif ou excessif des médicaments ; l'absence d'accès à l'eau potable, à l'assainissement et à l'hygiène (WASH) pour les êtres humains comme pour les animaux ; des mesures de prévention et de lutte contre les infections insuffisantes** dans les établissements de soins et les élevages agricoles ; **un accès insuffisant à des médicaments, des vaccins et des produits de diagnostic de qualité** et d'un coût abordable ; **l'absence de prise de conscience et de connaissance du phénomène** ; et les lacunes dans l'application de la **législation**.

Résistance des bactéries aux médicaments

Pour des infections bactériennes courantes, telles que les infections des voies urinaires, l'état septique, les infections sexuellement transmissibles, et certaines formes de diarrhée, des taux élevés de résistance aux antibiotiques utilisés pour traiter ces infections ont été observés dans tous les pays, indiquant que nous serons bientôt à court d'antibiotiques efficaces. Ainsi, le taux de résistance aux ciprofloxacines, un antibiotique fréquemment utilisé pour traiter les infections des voies urinaires, variait de 8,4 % à 92,9 % pour *Escherichia coli* et de 4,1 % à 79,4 % pour *Klebsiella pneumoniae* dans les pays qui participent au Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS). *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie intestinale commune pouvant provoquer des infections potentiellement mortelles. La résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques de dernier recours (les carbapénèmes) s'est propagée dans toutes les régions du monde. *K. pneumoniae* est une cause majeure d'infections nosocomiales : pneumonies, septicémies et infections des nouveau-nés et des patients en unité de soins intensifs. Dans certains pays, les carbapénèmes ne sont plus efficaces pour la moitié des patients traités pour des infections à *K. pneumoniae* à cause de cette résistance.