

L'ANTIBIORESISTANCE UN ENJEU MAJEUR EN SANTÉ

P2 ➤ L'antibiorésistance : un phénomène global

- L'antibiorésistance : impact sociétal
- L'environnement, l'animal, l'Homme : un seul et même monde
- Évolution de la résistance aux antibiotiques
- La consommation des antibiotiques

P6 ➤ Les alternatives aux antibiotiques

- En santé humaine
 1. Les bêta-lactamases
 2. Le microbiote intestinal
 3. Les anti-virulents
 4. La phagothérapie
 5. Autres pistes
- En santé animale
 1. Phytothérapie
 2. Sélection génétique

P8 ➤ Conclusion

➤ Bibliographie

Introduction

La découverte des anti-infectieux, et des antibiotiques en particulier, a constitué un extraordinaire progrès dans la lutte contre les infections bactériennes. Cette formidable invention est aujourd'hui victime de son succès ; une utilisation trop importante et répétitive des antibiotiques en santé humaine et animale est responsable de l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques, devenues progressivement un problème majeur de santé publique pour la France et le monde entier.

Ce nouveau numéro de NSL Veille vous propose un état des lieux de l'impact de l'antibiorésistance sur la santé humaine et animale, et les solutions existantes pour lutter contre ce fléau.

I. L'antibiorésistance : un phénomène global

Bien que ponctuelles au départ, les résistances aux antibiotiques sont devenues massives et préoccupantes. Plusieurs souches bactériennes sont devenues multirésistantes et d'autres mêmes toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à quasiment tous les antibiotiques disponibles.

En février 2017, l'OMS a publié une liste des bactéries résistantes représentant une menace à l'échelle mondiale : *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases (EBLSE) représentent une urgence

critique du fait de leurs multirésistances ; *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Neisseria gonorrhoeae* représentent une urgence élevée ; et *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Shigella spp.* représentent une urgence modérée. *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose, fait l'objet d'un programme propre de l'OMS du fait de la présence de souches multirésistantes dans certaines parties du monde.

a. Impact sociétal de l'antibiorésistance

En France, selon une étude du centre européen de prévention et contrôle des maladies, **124 806 patients développent une infection liée à une bactérie résistante et 5 543 patients décèdent des suites de cette infection.**

À l'échelle mondiale, 700 000 morts par an sont imputables aux résistances bactériennes. Si rien ne change, l'OMS prédit qu'en

2050 l'antibiorésistance deviendra l'une des premières causes de mortalité dans le monde, représentant jusqu'à 10 millions de morts par an. Outre le coût des pertes humaines, le coût financier des soins liés à l'antibiorésistance s'élèverait à plus de 1,5 milliards d'euros en Europe et plus de 55 milliards de dollars aux Etats-Unis, avec un coût mondial de plus de 100 000 milliards de dollars.

b. L'environnement, l'animal, l'Homme : un seul et même monde

Selon l'OMS, plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux. Ce rapport entre consommation en santé humaine et animale est très variable d'un pays européen à l'autre. En France, pour l'année 2017, 759 tonnes d'antibiotiques ont été vendus pour un usage en santé humaine contre 499 tonnes d'antibiotiques pour la santé animale.

La mauvaise utilisation et la surconsommation des antibiotiques a permis l'émergence de nombreuses résistances aussi bien en santé humaine qu'animale. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent également se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire. De plus, hommes et animaux rejettent

une partie des antibiotiques absorbés via leurs déjections, d'où la présence de bactéries résistantes dans les cours d'eau et dans les nappes phréatiques. L'environnement fait depuis l'objet d'études pour évaluer son impact dans la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

C'est pourquoi l'OMS, ainsi que de grandes organisations internationales, préconisent une vision globale de la lutte contre les antibiorésistances, l'approche « *One World, One Health* » (Un monde, une santé). En ce sens, en 2015, l'OMS a publié un programme global d'action contre l'antibiorésistance selon une approche « *One Health* » approuvé par 68 pays. Un réseau de surveillance est ainsi né

(the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS) en lien avec le Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC) pour la zone Europe. L'Europe et la France ne sont pas en reste avec des plans d'action engagés dès 2001 pour réduire la consommation d'antibiotiques en santé humaine et notamment en France les plans Ecoantibio (2012-2017) et Ecoantibio2 (2017-2021) pour l'usage vétérinaire des antibiotiques. En 2017, le tout

dernier plan d'action mis en place par l'Europe prend en compte la dimension globale du problème et comprend, entre autres, une action conjointe, la « Joint Action on Antimicrobial Resistance & Healthcare – Associated Infections » coordonnée par l'INSERM et regroupant 44 partenaires institutionnels, ministères de la Santé, instituts de recherche, instituts de santé publique.

c. Évolution de la résistance aux antibiotiques

Evolution des résistances en santé humaine

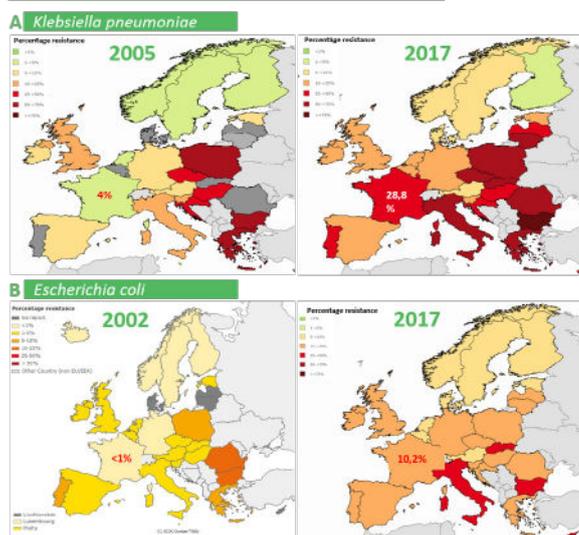


Figure 1: Résistances combinées de *K. pneumoniae* aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), fluoroquinolones et aminosides (A) et d'*E. coli* aux C3G (B). Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

En santé humaine, si on prend l'exemple des bactéries *Escherichia coli* (Figure 1B) et *Klebsiella pneumoniae* (Figure 1A), résistantes aux céphalosporines de 3^e génération et aux fluoroquinolones et aminosides pour *Klebsiella*, on remarque une nette augmentation en France, mais également dans la plupart des pays européens, de la résistance de ces bactéries. Cette tendance, sauf quelques exceptions, est générale à toutes les bactéries.

En santé animale, au niveau de la France, la résistance aux antibiotiques a globalement baissé depuis 2010 (Figure 2). L'un des exemples les plus marquants est la résistance à *E. coli* dans la filière aviaire qui explosait jusqu'en 2010 et qui, depuis, diminue. Cette diminution globale des résistances est due aux mesures prises concernant les conditions d'élevages, la diminution de la consommation des antibiotiques promulguées par le plan Ecoantibio.

Evolution des résistances en santé animale

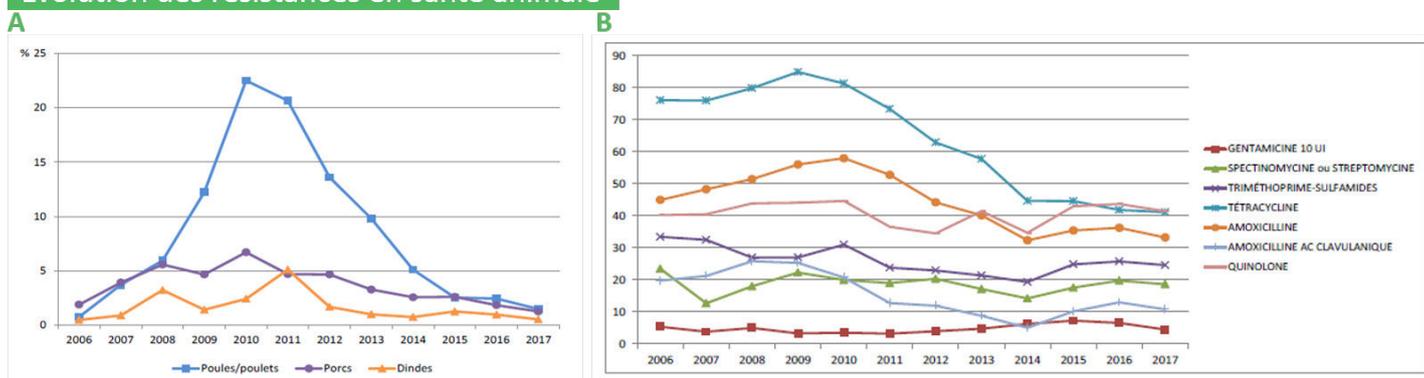


Figure 2: Evolution de la résistance de souches d'*E. coli* aux céphalosporines de de 3^e génération (C3G) chez les poules/poulets, porcs et dindes (A) et résistances vis-à-vis de 7 antibiotiques chez les poules/poulets. Sources: ANSES: Résapath, 2017

d. La consommation des antibiotiques

En santé humaine, 93% des antibiotiques sont prescrits en ville et en 2017, l'ANSM a observé que leur consommation en ville avait augmenté depuis 2007 (Figure 3A). Cependant, depuis 2016 on note une diminution des prescriptions d'antibiotiques. Dans les établissements de santé, la consommation est plutôt stable depuis 2007.

Au niveau européen, en 2016, la France est l'un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en santé humaine (en ville) au 3^{ème} rang derrière la Grèce et Chypre, sur 30 pays ayant fourni des données (Figure 4A). Cela représente une consommation moyenne d'antibiotiques 35% supérieure à la moyenne européenne.

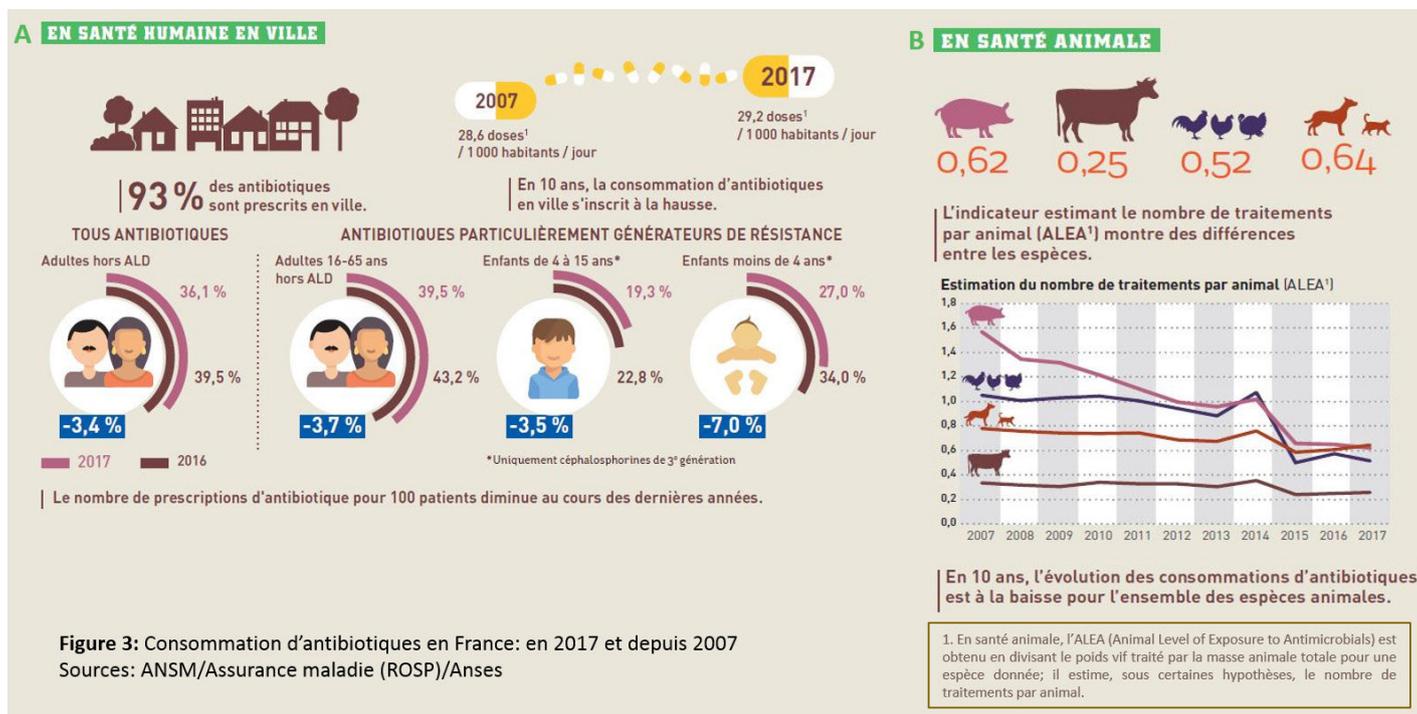
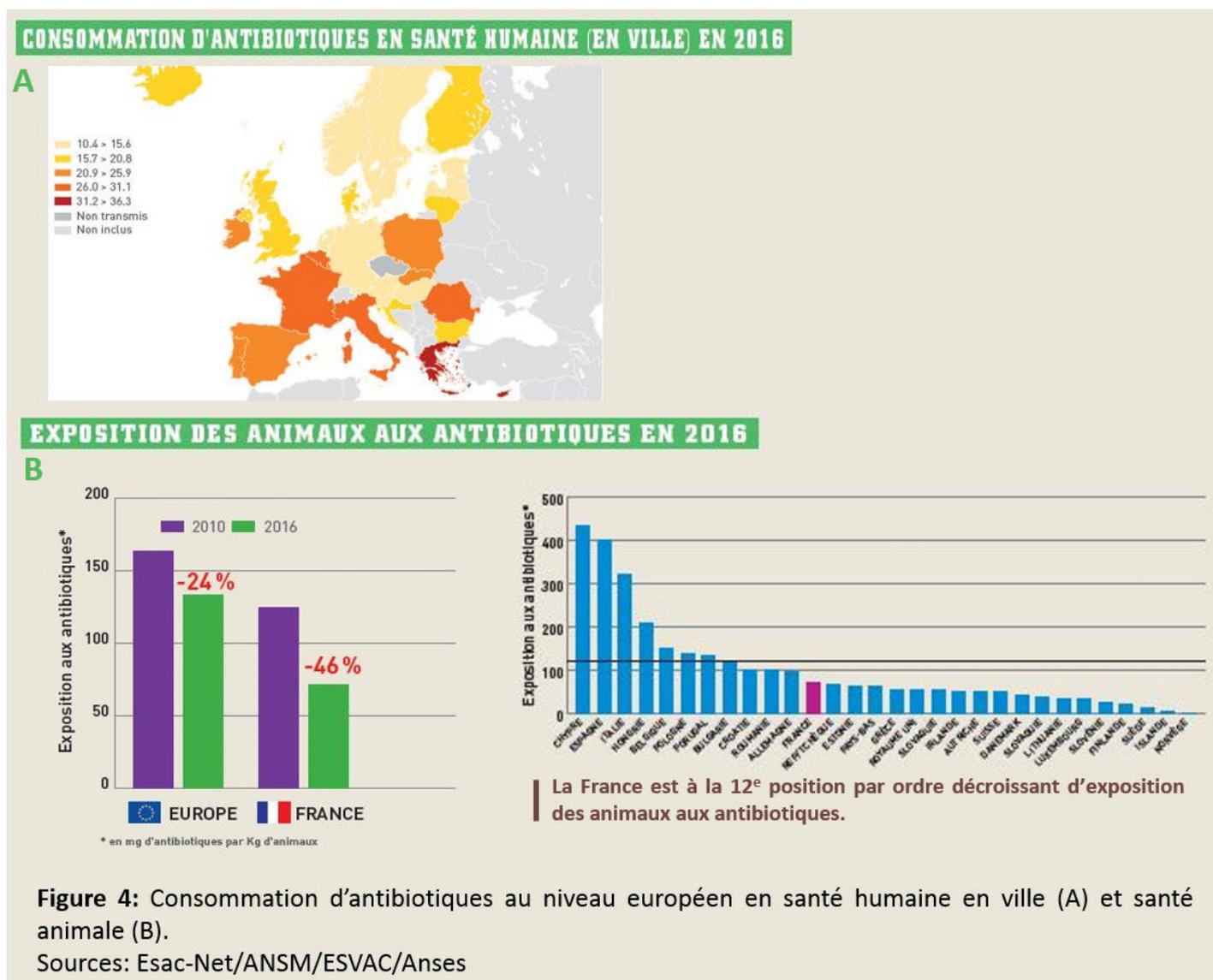


Figure 3: Consommation d'antibiotiques en France: en 2017 et depuis 2007
Sources: ANSM/Assurance maladie (ROSP)/Anses

À ce jour, en France, la consommation d'antibiotiques en santé humaine ne diminue plus. En termes de résistance, certains succès ont été enregistrés pour les Pneumocoques (conséquence de la vaccination) et le Staphylocoque SARM. En revanche, on observe une augmentation des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (Figure 1).

En santé animale, le nombre estimé de traitements par animal et par an est en diminution notable depuis plusieurs années du fait notamment des nombreuses initiatives mises en place depuis 2007, comme le guide de bonnes pratiques et d'utilisation raisonnée des

antibiotiques dans de nombreuses filières ou la mise en œuvre en santé animale des deux plans Ecoantibio (Figure 3B). En effet, depuis 2017, la consommation d'antibiotiques est à la baisse pour l'ensemble des filières. L'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 46% (Figure 4). En revanche, en santé animale, la France était au 12^{ème} rang avec une consommation moyenne inférieure de 42% à celle de l'Europe (Figure 4B). En 10 ans, la France a diminué de façon importante sa consommation d'antibiotiques en santé animale, bien plus que la moyenne européenne montrant une diminution de 24%.



II. Les alternatives aux antibiotiques

Les entreprises pharmaceutiques ont peu investi dans la recherche de nouveaux antibiotiques ces dernières années, un marché jugé moins rentable que celui des médicaments donnés au long cours. Malgré tout, de nombreux laboratoires de recherche et entreprises se sont lancés dans le développement de solutions alternatives.

a. En santé humaine

1. LES BÊTA-LACTAMASES

À l'heure actuelle, l'inhibition des bêta-lactamases est **la piste la plus avancée dans la recherche de nouvelles solutions antibiotiques**. Les bêta-lactamases sont des enzymes produites par certaines bactéries les rendant résistantes aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines comme les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Depuis 2016, on peut retrouver sur le marché de nouveaux antibiotiques constitués d'une céphalosporine associée à un inhibiteur de bêta-lactamases, comme la ceftolozane et l'avibactam. D'ailleurs, plusieurs inhibiteurs de la famille chimique de l'avibactam, en association avec d'autres bêta-lactamines sont en cours de développement.

2. LE MICROBIOTE INTESTINAL

Bien qu'ayant révolutionné la médecine, les antibiotiques ont l'inconvénient de tuer également certaines bactéries commensales de notre tube digestif qui constituent le microbiote intestinal. **Le microbiote intestinal constitue notre première barrière de défense face aux bactéries pathogènes**. L'utilisation d'un antibiotique va venir bouleverser l'équilibre de notre microbiote

De ce fait, certaines pistes sont à l'étude pour protéger/restaurer le microbiote intestinal. Dans cet optique, l'administration d'un antibiotique conjointement à du charbon absorbant ou encore à une bêta-lactamase agissant dans le côlon sont à l'étude. Lors d'impasse thérapeutique dans le traitement d'infections répétées à *Clostridium difficile*, la transplantation fécale est déjà utilisée en clinique pour restaurer un microbiote sain. Cette technique est également en cours d'évaluation pour lutter contre les entérobactéries productrices de BLSE ou de carbapénémases.

3. LES ANTI-VIRULENTS

Ces dernières années, tout un pan de la recherche s'est tourné vers le développement de solutions anti-virulentes. Au lieu de tuer les bactéries, **l'objectif est de cibler les systèmes de virulence responsables de la pathogénicité des bactéries**. Les cibles incluent les mécanismes de l'adhésion bactérienne, la sécrétion des molécules effectrices toxiques, la persistance bactérienne en ciblant le biofilm, le « quorum sensing » et l'évasion du système immunitaire.

En ciblant ces mécanismes, la bactérie perdrait ses capacités de colonisation, de persistance ou de protection contre le système

immunitaire, la rendant non pathogène. Le choix de ne plus tuer les bactéries est parti de l'hypothèse selon laquelle les bactéries seraient moins sujettes à acquérir des résistances si leur vie n'était pas mise en jeu. À l'heure actuelle, certaines « molécules » ont été identifiées comme efficace pour désarmer les bactéries. Elles peuvent prendre la forme de peptides, protéines (comme des analogues d'une protéine bactérienne existante) ou encore d'anticorps.

Comme exemple de molécule, nous pouvons citer des antitoxines (sous forme d'anticorps monoclonaux) dirigées contre certaines toxines bactériennes qui sont actuellement en phase expérimentale. Dans le cas du « Quorum sensing », ce terme décrit la communication entre les bactéries d'une même souche grâce à une molécule spécifique de l'espèce. À terme cette communication induit un accroissement de la population bactérienne et la formation du biofilm entre autres. En utilisant un analogue de cette molécule il est ainsi possible de bloquer la formation du biofilm bactérien. À l'heure actuelle, de nombreuses molécules naturelles et synthétiques ont été identifiées comme efficaces dans le blocage du « Quorum sensing », appelé « Quorum quenching ». Cependant, en parallèle, les bactéries ont déjà montré des capacités de développement de mécanismes de résistance contre ces petites molécules. Même chose pour les peptides développés pour bloquer la formation des appendices extracellulaires responsables de l'adhésion des bactéries, des résistances ont déjà été identifiées. De nombreuses autres pistes impliquant l'identification de peptides naturels issus de bactéries lactiques, de petits composés chimiques, d'enzymes ou encore d'anticorps dirigés contre les systèmes d'attachement, de formation de biofilm, des appareils de sécrétions (de toxines ou autres molécules impliquées dans la pathogénicité) et la communication bactérienne sont explorées.

4. LA PHAGOTHÉRAPIE

Les bactériophages représentent une solution alternative très prometteuse et fait déjà l'objet d'une mise en application lors d'impasse thérapeutique. En France, malgré une forte dynamique scientifique, le statut réglementaire de l'utilisation des phages reste un frein au développement de cette nouvelle solution thérapeutique. Pour toute information complémentaire sur les bactériophages, vous pouvez vous référer à la veille NSL#4 de 2018 que vous trouverez en suivant ce lien :

VEILLE NSL#4 : BACTERIOPHAGES

5. AUTRES PISTES

Plus de 70% des produits anti-infectieux actuellement utilisés proviennent de produits naturels issus de bactéries ou de champignons, comme le *Penicillium*.

Du fait d'un nombre croissant de résistances acquises par les bactéries par divers mécanismes comme les transferts horizontaux de gènes, la recherche d'antibiotiques issus de bactéries ou de champignons n'est plus un axe majeur de recherche mais certains laboratoires de recherche et entreprises s'y intéressent. L'un des mécanismes de résistance rencontrés chez les bactéries est la production d'enzymes, les carbapénémases, qui sont capables de découper le principe actif des médicaments, les rendant inefficaces. Dans une étude parue en 2014, les chercheurs rapportent l'identification d'une substance sécrétée par le champignon *Aspergillus versicolor*, l'aspergillomarasmine qui permet de rendre inactives certaines de

ces enzymes. Son association avec un carbapénème a permis de rendre à l'antibiotique son efficacité. Dans ce cas, on se retrouve dans l'approche thérapeutique présentée précédemment, à savoir combiner un antibiotique existant avec une molécule inhibitrice permettant de supprimer la résistance de la bactérie à traiter.

Autre cas de figure, l'étude du mucus de poissons vivants dans des conditions parfois extrêmes a permis d'identifier 47 souches bactériennes qui présentent une forte activité antimicrobienne et 15 extraits présentent une forte inhibition du SARM.

La recherche de ces « nouvelles substances antibiotiques » cible des populations bactériennes vivant dans des conditions extrêmes et n'ayant potentiellement jamais été en contact avec les bactéries résistantes réduisant ainsi les possibilités de résistance contre ces molécules.

Enfin, certaines sociétés étudient également la possibilité de repositionner certains antibiotiques.


DEINOVE

 Université
de Lille


 Institut régional de recherche
Charles Viollette

Le projet « AGIR » (Antibiotiques contre les Germes Infectieux Résistants), porté par le Groupe DEINOVE et l'INSTITUT CHARLES VIOLLETTE, vise à identifier des structures antibiotiques inédites à partir de souches bactériennes rares, en développant de nouvelles méthodes de collecte, de culture, de criblage, d'optimisation et d'évaluation.

Le projet AGIR, porté par le Groupe DEINOVE accompagné de l'INSTITUT CHARLES VIOLLETTE (ICV), vise à mettre en œuvre une stratégie innovante de découverte de nouveaux antimicrobiens - antibiotiques et antifongiques - par une approche intégrée et automatisée.



Le Programme d'Investissements d'Avenir apporte son soutien au projet AGIR sous la forme d'un financement de 14,6 millions d'euros sur 5 ans.

b. En santé animale

Comme pour la santé humaine, la recherche de solutions alternatives en santé animale s'intéresse à l'usage de peptides antimicrobiens, au « Quorum quenching » et à la phagothérapie.

1. PHYTHOTHÉRAPIE

En parallèle de ces recherches, certains éleveurs utilisent déjà des alternatives thérapeutiques aux antibiotiques telles que l'homéopathie et la phytothérapie. Depuis la plus haute antiquité, les plantes sont utilisées pour soigner l'Homme ou l'animal. Les plantes contiennent de nombreuses molécules ayant des actions pharmacologiques variées voire synergiques vis-à-vis des bactéries, en prévention ou en traitement des maladies d'étiologie bactérienne. L'activité de ces molécules peut être antibactérienne ou anti-virulente (en perturbant le « quorum sensing » par

exemple). Du côté de l'animal, les propriétés des plantes peuvent être anti-inflammatoires, immuno-modulatrices ou physiologiques, permettant une diminution des signes cliniques de l'infection et aidant au processus de guérison.

Pour un usage thérapeutique, les produits de phytothérapie doivent suivre les contraintes réglementaires qui exigent notamment la reproductibilité de la composition quantitative et qualitative d'un lot de médicament à l'autre. Le problème rencontré par ces produits est leurs compositions variables du fait de nombreux facteurs (origine, conditions de culture/facteurs environnementaux...) et leur complexité en termes de composition en molécules, rendant ainsi la démonstration de leur efficacité thérapeutique complexe.

À l'heure actuelle, bien que l'Europe encourage le recours à des produits de phytothérapie, peu de produits sont mis sur le marché en tant que médicaments vétérinaires, le cadre réglementaire semblant être un frein à leur développement.

2. SÉLECTION GÉNÉTIQUE

Plusieurs études ont montré des preuves d'une variation génétique de l'hôte face à la maladie, certains animaux sont plus résistants aux maladies que d'autres ou les tolèrent mieux. En ce sens, trois niveaux de différences génétiques doivent être considérés : l'espèce, la race et la variation génétique unique entre les animaux d'une même race.

Grâce à l'incorporation d'éléments génétiques, la gestion de la plupart des maladies animales peut être améliorée. Des progrès ont déjà été observés pour éliminer la tremblante du mouton en Europe. Il existe un certain nombre de maladies, frappant en particulier les ruminants des élevages extensifs, sur lesquelles on possède des connaissances suffisantes pour commencer immédiatement à sélectionner des animaux individuels ou des races en fonction de leur résistance.

Conclusion

Aujourd'hui, l'approche « One Health » fait consensus pour un continuum entre santé humaine en établissements de santé, santé humaine en secteur de ville, santé animale des animaux de rente et des animaux domestiques et santé environnementale. La réduction de la consommation des antibiotiques en santé humaine ainsi que la mise en place de plans de vaccination ont permis une réduction des résistances pour certaines bactéries. En santé animale, la diminution et l'impacte est remarquable et ce succès est en lien avec l'engagement fort des professionnels.

En santé environnementale, l'enjeu réside dans une meilleure compréhension des mécanismes de propagation de l'antibiorésistance via l'environnement, la recherche d'indicateurs pertinents et partagés afin de dresser un état des lieux de la contamination environnementale et de suivre son évolution dans le temps.

Certains résultats restent encore insuffisants et il reste nécessaire de trouver de nouveaux antibiotiques et solutions alternatives pour une utilisation en santé animale et humaine.

Plusieurs acteurs du pôle NSL sont impliqués dans la recherche d'alternatives aux antibiotiques comme... Bioversys, Ecopsi, Gènes Diffusion, Genoscreen, l'Institut Pasteur de Lille, Lesaffre, Lipofabrik, Original process, Vaxinano... et de nombreux laboratoires de recherche lillois.

Bibliographie

- « Résistance aux anti-infectieux » [🔗](#)

- Maugat S, Berger-Carbonne A et al., 2018 Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé !

- European centre for disease prevention and control (ECDC)/ European Food Safety Authority (EFSA)/European medicines agency (EMA), Juillet 2017. Second joint report on integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food producing animals (JIACRA).

- Ducrot C., Fric D., Lalmanach A.-C., Monnet V., Sanders P., Schouler C., INRA Prod. Anim. Vol. 30 (1), 77-88, 2017. Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage.

- Gromond G., Numéro spécial : Soigner autrement : trouver l'équilibre pour produire mieux. Le point vétérinaire, 47, 84-87, 2016. Santé animale et stratégie alternative en techniques d'élevage.

- Sandra Loesgen, [Microbes that live in fishes' slimy mucus coating could lead chemists to new antibiotic drugs.](#) [🔗](#)

- Ruer S., Pinotsis N., Steadman D., Waksman G., Remaut H., Chem. Biol. Drug Des., 2015. Virulence-targeted antibacterials: Concept, Promise and susceptibility to resistance mechanisms.

Le Pôle NSL,
partenaire de vos
innovations

L'équipe du Pôle NSL est à votre écoute
pour vous aider dans le montage de vos projets !



Ségolène Lebrun

Chargée d'affaires Biotechnologie-Santé
slebrun@pole-nsl.org
03 28 55 50 14