

## Les antibiorésistances : comment éviter de les générer ?

Ploy Marie-Cécile<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Limoges, INSERM, CHU Limoges, RESINFIT, U1092, F-87000 Limoges

**Correspondance** : marie-cecile.ploy@unilim.fr

### Résumé

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel d'adaptation des bactéries à leur environnement. Au cours, du temps, sous l'effet des pressions de sélection par les antibiotiques, la résistance aux antibiotiques est désormais devenue un véritable problème de santé publique. Les modélisations du rapport O'Neill montrent qu'à l'horizon 2050, le coût humain de la résistance aux antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux et antiparasitaires) sera plus élevé que celui du cancer. L'incidence des bactéries multi résistantes aux antibiotiques est désormais très élevée dans certains pays notamment les pays à faibles revenus dans lesquels la transmission des bactéries ainsi que la consommation d'antibiotiques sont difficilement contrôlées. Il est donc nécessaire de définir des recommandations pour des actions concrètes permettant de réduire le risque de dissémination de la résistance à l'échelle mondiale.

**Mots-clés** : Antibiorésistance ; Bactéries multi-résistantes ; Santé publique ; Recommandation

### 1. La résistance aux antibiotiques : un phénomène naturel

Il existe deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise. La résistance naturelle concerne toutes les souches d'une même espèce bactérienne. Cette résistance est due à différents mécanismes comme l'imperméabilité ou la production d'enzymes inactivant l'antibiotique, dont les gènes sont localisés sur le chromosome. On peut citer comme exemples *Pseudomonas aeruginosa* qui est constamment résistant à l'amoxicilline, les bactéries anaérobies résistantes aux aminosides, *Klebsiella pneumoniae* résistante aux amino et carboxypénicillines. A côté de cette résistance naturelle, les bactéries sont capables de développer une résistance acquise qui correspond à la survenue d'une souche résistante dans une espèce bactérienne naturellement sensible. Par exemple, à l'heure actuelle, en France, 50% des souches de *Escherichia coli* sont résistantes à l'amoxicilline alors que cet antibiotique est normalement actif sur cette bactérie. Cette résistance acquise est due à une modification du patrimoine génétique, soit par mutations sur des gènes entraînant des modifications de cible, de perméabilité... ou par acquisition de gènes via des éléments génétiques mobiles qui peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre par le transfert horizontal de gènes. Il existe de très nombreux éléments génétiques : plasmides, transposons, intégrons permettant une diversité d'adaptation des bactéries à leur environnement. Les bactéries ayant acquis ces éléments génétiques mobiles ou ayant des mutations sur des gènes pouvant entraîner une résistance seront ensuite sélectionnées par la pression de sélection antibiotique. Certains éléments génétiques peuvent héberger plusieurs gènes de résistance et conférer ainsi une multirésistance aux antibiotiques.

Le nombre important de gènes de résistance aux antibiotiques, la diversité des éléments génétiques et la biodiversité des espèces bactériennes que ce soit dans le microbiote humain, animal ou dans l'environnement permettent ainsi aux bactéries de s'adapter très facilement aux antibiotiques et de développer de nombreuses stratégies afin de résister à ce stress. Les éléments génétiques hébergeant des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent aussi contenir des gènes de résistance aux antiseptiques et aux métaux lourds. Ainsi, l'utilisation de biocides ou la présence de métaux lourds dans l'environnement peuvent aussi participer à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Ainsi, tous les écosystèmes sont concernés, homme, animal et environnement et de nombreux échanges peuvent avoir lieu entre l'homme et l'animal, entre l'environnement et l'animal, et entre l'environnement et l'homme. A côté des bactéries résistantes, les gènes de résistance peuvent aussi être transférés entre bactéries animales, bactéries humaines et bactéries environnementales. Il est donc indispensable pour lutter contre la résistance aux antibiotiques d'adapter une stratégie dite « Une seule santé », « One Health ».

## **2. Causes de l'antibiorésistance**

Différents facteurs peuvent conduire à l'augmentation de la fréquence de la résistance aux antibiotiques : la surconsommation d'antibiotiques, un sous-dosage et une mauvaise observance de la durée des traitements, l'utilisation d'antibiotiques comme promoteurs de croissance en élevage. Par ailleurs, la lutte contre l'antibiorésistance ne peut pas être dissociée des mesures de contrôle de la transmission, mesures d'hygiène, permettant d'éviter la transmission de bactéries entre personnes ou entre animaux ou entre animaux et humains. De plus, le manque de tests de diagnostic rapide permettant de prévenir le vétérinaire ou le médecin de l'origine de l'infection, à savoir l'identification de l'espèce bactérienne et la résistance aux antibiotiques, est aussi un vecteur pour prescrire en première intention des molécules à large spectre en attendant les résultats du laboratoire de microbiologie. De plus, peu de nouvelles molécules sont en développement et l'arsenal thérapeutique à disposition des médecins et vétérinaires est donc actuellement réduit.

## **3. Résistance aux antibiotiques : lien animal-homme**

Tout comme chez l'homme, les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent être sélectionnées chez l'animal. Ces bactéries peuvent ensuite être transmises à l'homme par la chaîne alimentaire, par le biais des eaux usées provenant des exploitations. La consommation d'antibiotiques est élevée en France par rapport aux autres pays européens, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal.

Afin de limiter le risque de sélection de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques chez l'animal, qui pourraient causer des infections chez l'homme pour lesquelles nous n'aurions plus de molécules actives, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des lignes directrices pour limiter l'utilisation, chez les animaux de rente destinés à l'alimentation humaine, des antibiotiques importants pour la médecine humaine.

De plus, bien que l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance, est interdite en Europe depuis plusieurs années, cela reste en vigueur dans d'autres continents et l'OMS recommande de restreindre complètement l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente dans tous les pays. Différentes études ont montré que la restriction d'utilisation de certaines molécules antibiotiques chez l'animal a un impact sur le taux de résistance de ces mêmes espèces bactériennes chez l'homme. Les données du réseau français de surveillance de consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques RESAPATH a montré ces dernières années des résultats très encourageants quant à la limitation d'utilisation des antibiotiques chez l'animal avec en conséquence une diminution très importante du taux de résistance.

#### 4. L'approche One Health dans un contexte international

De très nombreuses initiatives internationales ont été mises en œuvre ces dernières années afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques. Les objectifs sont à la fois du domaine de la surveillance, de la consommation des antibiotiques et de la recherche et innovation. Les grandes organisations internationales, ECDC (European Center for Diseases prevention and Control), l'OMS, l'OIE (l'organisation mondiale pour la santé animale), la FAO (Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture), ont émis de nombreux documents et ont mené des actions dans différents pays afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques. Par ailleurs, la Commission européenne a lancé différents programmes publics ou publics-privés afin d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques (programme IMI - [Innovative Medicine Initiative](#)) ainsi que des programmes de recherche tels que le JPI AMR (Joint [Programming Initiative Antimicrobial resistance](#)) ou l'EJP One Health ([European Joint Program One Health](#), coordonné par la France) pour encourager des initiatives dans tous les domaines (homme, animal, environnement) pour lutter efficacement contre la résistance aux antibiotiques.

Récemment, la Commission Européenne a lancé une action conjointe contre la lutte contre l'antibiorésistance et les infections associées aux soins ([EU-JAMRAI](#)). Cette action conjointe, coordonnée par la France sous l'égide de l'Inserm, a pour objectif de développer des actions concrètes à un niveau opérationnel afin de réduire le poids de l'antibiorésistance dans tous les domaines homme-animal-environnement. Plusieurs actions coordonnées sont évidemment nécessaires pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance. Bien entendu, une des premières actions est de réduire la consommation des antibiotiques, ce qui signifie aussi repenser nos usages, de l'indication à la prescription, chez l'homme et l'animal. Il faut aussi améliorer nos systèmes de surveillance afin de disposer d'indicateurs fiables pour un suivi à l'échelle mondiale que ce soit chez l'homme, chez l'animal ou dans l'environnement. Cela nécessitera notamment pour l'environnement de standardiser les méthodes de surveillance (quels outils ? quelles cibles ?) afin de définir des indicateurs de suivi de la pollution antibiorésistance.

Pour que les différentes actions soient suivies d'effets positifs et pérennes, une adhésion de tous les pays est nécessaire. Les messages de communication destinés au grand public et aux professionnels doivent être structurés et bien définis. Par ailleurs, il est aussi nécessaire de contrôler en parallèle la diffusion des bactéries. Les mesures d'hygiène et les procédés pouvant être mis en œuvre pour limiter cette diffusion sont aussi à développer.

En France, un comité interministériel a édité une feuille de route gouvernementale visant à maîtriser l'antibiorésistance avec 40 actions, prenant en compte les trois domaines, homme, animal, environnement.

#### Références bibliographiques

Anses, 2017. Résapath - Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2016, Lyon et Ploufragan-Plouzané, France, novembre 2017, rapport, 147p.

Cecchini M., Langer J., Slawomirski L., 2015. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD Publishing.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2017. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Stockholm

ECDC/EFSA/EMA, 2017. Second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal 2017;15(7):4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

European Joint Action on Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. <https://eu-jamrai.eu>

Feuille de route gouvernementale visant à maîtriser l'antibiorésistance, 2016. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_antibioresistance\\_nov\\_2016.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf)

McEwen S.A., Collignon P.J., 2017. Antimicrobial resistance, a One Health perspective. *Microbiology Spectrum*, 6;2: ARBA-0009-2017.

O'Neill J., 2014. Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*.

Oppliger A., 2016. Antibiorésistance : de l'animal à l'homme. *Anses, Bulletin de veille scientifique n° 28 - Santé / Environnement / Travail*, Mars 2016

Scott A.M., Beller E., Glasziou P., Clark J., Ranakusuma R.W., Byambasuren O., Bakhit M., Page S.W., Trott D., Del Mar C., 2018. Is antimicrobial administration to food animals a direct threat to human health? A rapid systematic review. *Int J Antimicrob Agents*, 52;3:316-323.

World Health Organization (WHO), 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1)

World Health Organization (WHO), 2017. Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

World Health Organization (WHO), 2017. Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria : application of a One Health Approach. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

World Organisation for Animal Health (OIE), 2016. The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials – Paris, November 2016. Available at: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media\\_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN\\_OIE-AMRstrategy.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf)

World Organisation for Animal Health (OIE), 2017. Annual report on antimicrobial agents intended for use in animals.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « *Innovations Agronomiques* », la date de sa publication, et son URL ou DOI).