

« L'antibiorésistance, l'affaire de tous ! De la recherche aux pratiques »

Séance thématique hepta-académique

Académie d'agriculture de France, Académie nationale de Chirurgie, Académie nationale de Chirurgie Dentaire, Académie nationale de médecine, Académie nationale de Pharmacie, Académie Vétérinaire de France, Académie des Sciences

Mercredi 12 juin 2024 de 9h00 à 17h15

Sous le haut patronage
des Ministres chargés de la Santé, de l'Agriculture et de la Recherche
dans les locaux de l'Académie d'Agriculture de France au 18 rue de Bellechasse 75007 Paris

PROGRAMME

Matinée

9h00-9h05 : **Accueil** par Chantal GASCUEL, Secrétaire perpétuelle de l'AAF

9h05-9h25 : INTRODUCTION

Antoine ANDREMONT – Conseiller pour l'antibiorésistance au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

1^{ERE} SESSION « RECHERCHE ET ETAT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES »

MODERATEURS : P. COSSART ET V. JARLIER

9h30-10h « **DU GENOME A LA SANTE GLOBALE DANS LA RESISTANCE ANTIMICROBIENNE** »

Bruno GONZALEZ-ZORN, responsable de l'Unité sur la résistance aux antibiotiques, Université Complutense, MADRID



Dans la problématique de la résistance antimicrobienne, l'heure est cruciale pour une action concertée. L'approche "One Health" a été largement acceptée à travers le monde comme étant essentielle pour relever ce défi majeur. C'est maintenant le moment d'agir. La surveillance de la résistance antimicrobienne est essentielle pour détecter les tendances émergentes et orienter les politiques de santé publique. En comprenant les mécanismes génétiques de la résistance, nous pouvons développer des stratégies de prévention et de traitement plus ciblées. Dans ce cadre, aussi les pays à faible et moyen revenu jouent un rôle central, car ils sont souvent les plus touchés et ont besoin d'un soutien accru pour renforcer leurs capacités de surveillance et de contrôle. La collaboration quadripartite entre les secteurs de la santé humaine, animale, environnementale et de la recherche est impérative pour une réponse efficace et durable.

De plus, il est crucial de développer de nouveaux antibiotiques pour combattre les souches résistantes. Cela nécessite une collaboration étroite entre les secteurs public et privé, ainsi qu'un investissement accru dans la recherche et le développement de médicaments antimicrobiens. Dans ce contexte, l'Europe offre une opportunité unique de partenariat public-privé pour stimuler l'innovation et accélérer le développement de nouveaux antibiotiques. En unissant nos forces à travers des initiatives de recherche collaboratives, nous pouvons progresser vers un avenir où la résistance antimicrobienne est contrôlée et où la santé globale est préservée pour les générations à venir.

Les actions à entreprendre vont au-delà de la simple reconnaissance du problème. Nous devons mettre en œuvre des stratégies de surveillance et de prévention, promouvoir l'utilisation responsable des antimicrobiens et encourager la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques. Les investissements dans la recherche et l'innovation sont essentiels pour relever ces défis. Nous avons besoin de nouvelles approches et de technologies de pointe pour comprendre les mécanismes de la résistance antimicrobienne, développer de nouveaux traitements et diagnostics, et mettre en œuvre des interventions efficaces à l'échelle mondiale.

C'est un appel à l'action pour tous les acteurs concernés, des décideurs politiques aux chercheurs en passant par les professionnels de la santé. En travaillant ensemble, nous pouvons surmonter les obstacles et protéger la santé de notre planète et de ses habitants. La compréhension des génomes, la surveillance continue et la translation de la recherche en actions concrètes sont des éléments clés de cette lutte pour une santé globale durable.

10h-10h30 « **TRANSRESISTANCE ET SENSIBILITE COLLATERALE : EFFETS DE NOMBREUX MEDICAMENTS SUR LES BACTERIES** »

Camille GOEMANS, Professeur, Faculté des Sciences de la Vie, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)



Une bactérie peut échapper à l'action d'un antibiotique grâce à une mutation génétique spontanée ou à l'acquisition horizontale (c'est-à-dire provenant directement d'une autre bactérie) d'un gène de résistance. Lors d'une exposition à cet antibiotique, la bactérie résistante continue de se multiplier, tandis que les bactéries sensibles sont éliminées : on parle alors de sélection des bactéries résistantes. Les mécanismes génétiques impliqués dans la résistance aux antibiotiques sont très variés et peuvent

être spécifiques à un antibiotique ou avoir une action plus large (comme une modification de l'enveloppe bactérienne ou l'expression de pompes d'efflux). Ceci implique que lorsqu'une bactérie développe de la résistance contre un antibiotique, ce mécanisme de résistance peut, dans certains cas, la protéger d'autres antibiotiques. C'est ce qu'on appelle la transrésistance (cross-resistance en anglais). L'identification de la transrésistance entre les différentes paires d'antibiotiques est cruciale pour optimiser les traitements antibiotiques. Des découvertes récentes ont même montré que d'autres xénobiotiques (médicaments non-antibiotiques, polluants, additifs alimentaires) pouvaient aussi engendrer de la transrésistance avec les antibiotiques. Conceptuellement, ces découvertes sont majeures puisqu'elles démontrent que l'exposition bactérienne à des molécules non-antibiotiques peut activement participer à la crise de la résistance aux antibiotiques. Le contraire du concept de transrésistance est aussi observé : le développement de résistance à certains antibiotiques rend la bactérie plus sensible à un autre antibiotique, ce qu'on appelle sensibilité collatérale (collateral sensitivity en anglais). Dans ce cas-ci, connaître les paires d'antibiotiques impliquées dans des relations de sensibilité collatérale peut nous être utile puisque ces antibiotiques peuvent alors être utilisés en combinaison, de manière séquentielle ou cyclique pour retarder l'apparition de bactéries résistantes.

10h30-11h00 « **ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ L'ANIMAL DE COMPAGNIE ET CONSÉQUENCES PRATIQUES DANS LES ÉCHANGES AVEC L'HOMME** »

Jean-Yves MADEC, Directeur de recherches, Chef d'unité, Anses Lyon, Directeur scientifique de l'axe Antibiorésistance de l'Anses, Membre de l'Académie Vétérinaire de France



Les politiques publiques de lutte contre l'antibiorésistance dans le secteur animal en France (plans Ecoantibio, 2012-2022) ont conduit à des réductions très importantes de l'exposition des animaux aux antibiotiques, d'environ 50% tous antibiotiques confondus, et d'environ 90% s'agissant des antibiotiques dits « d'importance critique » pour l'Homme (céphalosporines de dernières

génération et fluoroquinolones). Pour autant, ce sont les filières d'animaux d'élevage qui ont principalement contribué à cette réduction. Au contraire, après une baisse d'environ 20% au cours des premières années, l'exposition aux antibiotiques des animaux de compagnie a ré-augmenté ensuite, pour retrouver aujourd'hui quasiment le niveau du début du plan Ecoantibio 1. Ce point a fait d'ailleurs l'objet d'une attention particulière au sein du plan Ecoantibio 3 annoncé par le ministre de l'agriculture en novembre 2023. Au-delà de souligner les efforts qui doivent être poursuivis chez les animaux de compagnie, ce point s'inscrit également dans un risque plus global de transmission de l'antibiorésistance entre eux et l'Homme, qui reste mal quantifié, mais qui évoque la crise majeure survenue en Europe en 2004 et liée à un passage similaire, par transmission du staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) du porc à son éleveur. Ainsi, le contact direct avec les animaux semble être une voie efficace de transmission de l'antibiorésistance à l'Homme, et celui avec les animaux de compagnie tout particulièrement en raison de leur proximité supérieure. On peut rappeler qu'un foyer sur deux en France possède un animal de compagnie, et que le risque de transmission de l'antibiorésistance au sein de foyers possédant un chien fait l'objet d'un projet de recherche ambitieux (6 ans, 2.4 millions d'euros) coordonné par l'Anses dans le cadre du Programme Prioritaire de Recherche sur l'Antibiorésistance. Enfin, il est essentiel de retenir que l'antibiorésistance chez l'animal de compagnie peut tout autant être d'origine humaine, que dériver d'une sélection primaire chez l'animal. Il y a donc lieu d'avoir une approche équilibrée dans l'analyse des sources de l'antibiorésistance chez les animaux de compagnie. A partir d'exemples choisis, l'exposé fera ainsi l'état des connaissances sur l'antibiorésistance dans ce secteur animal et en dégagera les questions utiles à la compréhension des risques pour l'Homme.

11h00-11h30 « **CLOSTRIDIODES DIFFICILE : UN DEFI THERAPEUTIQUE TOUJOURS D'ACTUALITE** »

Dr Bruno DUPUY, Laboratoire Pathogénèse des Bactéries Anaérobies, Institut Pasteur, Université Paris-Cité, UMR-CNRS 6047, Paris



Clostridioides difficile est en Europe comme aux États-Unis la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte. Les infections à *C. difficile* (ICD) surviennent généralement chez les patients au décours d'un traitement antibiotique et se manifestent par un large éventail de symptômes cliniques allant de la diarrhée légère à la colite pseudomembraneuse potentiellement mortelle. Les infections touchent plus fréquemment les patients immunodéprimés et les personnes âgées.

Cette bactérie est en constante évolution et pose des défis complexes aux cliniciens. L'épidémiologie des ICD a totalement changé au début des années 2000 en partie dû à l'émergence et à la dissémination très rapide du clone NAP1/BI/027 « hyper-virulente » résistante aux fluoroquinolones. De plus, les ICD communautaire, auparavant rares, sont aujourd'hui responsable en Europe de plus de 30 % de tous les cas d'ICD. Enfin, *C. difficile* est une bactérie ubiquitaire que l'on retrouve principalement dans le tractus intestinal des mammifères. La contamination des aliments et de l'environnement par des souches de *C. difficile* génétiquement proches des souches humaines, suggère une possible transmission zoonotique dans la transmission des ICD et souligne toute l'importance d'une approche « One health » dans la gestion des ICD.

La relation entre l'utilisation d'antibiotiques et l'ICD est complexe. C'est l'utilisation d'antibiotiques à large spectre qui est le facteur de risque le plus important pour le développement d'une ICD. Paradoxalement, les antibiotiques constituent la principale option thérapeutique disponible pour traiter l'ICD. Actuellement, la vancomycine et la fidaxomicine sont les seules recommandées comme traitement de première intention pour traiter un premier épisode d'ICD. *C. difficile* a cependant développé une grande variété de mécanismes de résistance ou de diminution de la sensibilité à ces antibiotiques. De plus, la capacité de *C. difficile* à former des spores dormantes et des biofilms, lui permettant de persister dans des environnements hostiles et d'augmenter sa tolérance aux antibiotiques, est une difficulté supplémentaire à considérer lors de la mise au point des traitements des ICD.

Les récurrences d'ICD sont très fréquentes et représentent un autre défi thérapeutique.

De nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes comme l'utilisation d'anticorps monoclonaux et la transplantation de microbiote fécale ont été développées, tandis que des options plus récentes comme la bactériothérapie, les chélateurs d'antibiotiques et la vaccination sont en cours de développement.

11h30-12h00 « **RESISTANCES A BAS BRUIT : L'EFFLUX** »

Katy JEANNOT, Directrice du laboratoire associé au CNR de la résistance aux antibiotiques, *Pseudomonas* & *Acinetobacter*, CHU de Besançon



Alors que l'attention se concentre souvent sur les mécanismes de résistance aux antimicrobiens de nature enzymatique tels que les bêta-lactamases (carbapénèmases et/ou bêta-lactamases de spectre étendu), il est crucial de ne pas négliger d'autres mécanismes moins médiatisés, comme la résistance par efflux actif. Ce dernier représente un mécanisme sophistiqué que de très nombreuses bactéries responsables d'infections chez l'homme et l'animal possèdent dans leur chromosome pour échapper aux effets des agents antimicrobiens, tels que les antibiotiques mais aussi les antiseptiques. Ce processus implique la pompe qui expulse activement des composés hors de la cellule bactérienne, limitant ainsi leur accumulation intracellulaire et neutralisant leur efficacité. Ces pompes d'efflux, présentes dans les membranes cellulaires, agissent comme des sentinelles protégeant la bactérie contre les attaques extérieures ou l'accumulation intracellulaire de composés toxiques. La complexité de la résistance par efflux actif réside dans la diversité des pompes impliquées, chacune spécifique à certaines classes d'antimicrobiens. Ce phénomène pouvant contribuer à la multirésistance. Par ailleurs, certains mécanismes d'efflux contribuent à amplifier d'autres mécanismes de résistance aux antimicrobiens, soulignant l'interconnexion complexe de ces processus. De nombreux travaux explorent les mécanismes moléculaires des pompes d'efflux pour concevoir des stratégies contournant leur action. Comprendre et contrer la résistance par efflux actif est essentiel pour lutter contre les infections bactériennes, nécessitant une approche intégrée alliant recherche fondamentale, développement de nouveaux médicaments, et pratiques cliniques responsables.

Discussion générale (12 h 00-12 h 15)

Pause déjeuner 12 h 15 à 14 h 00

14h00-14h30 **AU NIVEAU FRANÇAIS** : chirurgiens et antibiorésistance : Dr P. BAILLET, membre de l'Académie de Chirurgie et G. BIRGAND, Pharmacien hygiéniste, Dr ès-sciences pharmaceutiques, CHU Nantes



Le volume d'antibiotiques prescrits dans les établissements de soins par les chirurgiens dépasse celui des services de médecine de court séjour. Les études qualitatives disponibles, peu nombreuses, concluent que les prescriptions sont en règle trop fréquemment non conformes aux recommandations de bon usage des antibiotiques, participant au développement des résistances.

L'Académie Nationale de Chirurgie met en place une stratégie destinée à sensibiliser les chirurgiens qui ne le sont pas au bon usage des antibiotiques et à la lutte contre l'antibiorésistance : séances de l'Académie retransmises par Zoom, incitation à introduire l'enseignement de l'antibiorésistance dans les programmes universitaires de formation des jeunes chirurgiens et dans les programmes de Développement Professionnel Continu, en particulier inclus dans la démarche d'accréditation personnelle de la HAS.



Pour garantir la sécurité des patients lors des soins chirurgicaux, la lutte contre l'antibiorésistance doit faire partie intégrante de la stratégie de prise en charge chirurgicale, et doit être considérée comme un élément clé de la résilience des soins. Un accent doit être mis sur les sciences comportementales et organisationnelles afin d'accroître l'observance des bonnes pratiques de manière acceptable et durable. Les initiatives pour atténuer la résistance aux antibiotiques et limiter les infections postopératoires par des micro-organismes résistants doivent être collaboratives et multidisciplinaires, basées sur une pensée créative.

14h30-15h00 **AU NIVEAU EUROPEEN** : Panorama européen ; quelles évolutions à envisager ?
Pr Céline PULCINI, infectiologue, Université de Lorraine (UMR 1319 Inserm INSPIRE) et CHRU Nancy (Centre régional en antibiothérapie du Grand Est AntibioEst), Nancy, France

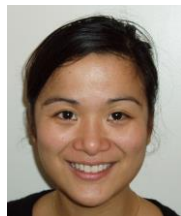


La France est l'un des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques, en particulier en ville. Comment s'inspirer de bonnes idées et de pratiques qui existent ailleurs en Europe pour améliorer les politiques publiques et les pratiques en France ? La question est simple, la réponse l'est moins.

Cette présentation explorera les freins et facilitateurs au partage d'expériences au niveau européen, en illustrant avec des exemples ciblant la thématique du bon usage des antibiotiques. Elle proposera des pistes de réflexion pour formaliser le partage d'expériences et maximiser son impact potentiel.

15h00-15h30 **AU NIVEAU INTERNATIONAL** : Les spécificités de la problématique AMR dans les pays du Sud.

Bich-Tram HUYNH, Chargée de recherche, MD, PhD, HDR, Institut Pasteur, Université Paris-Cité – INSERM - Université Versailles-Saint Quentin



L'antibiorésistance est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Cependant, son impact est certainement plus important dans les pays à faible revenu car exacerbant les difficultés de santé publique déjà présentes dans ces pays.

Les spécificités de l'antibiorésistance dans ces pays, notamment les facteurs socio-économiques, environnementaux et sanitaires contribuant à l'émergence et sa diffusion seront présentées. De plus, les conséquences de l'antibiorésistance, telles que son impact sur la morbidité et la mortalité dans ce contexte seront discutées.

Les résultats de travaux de recherche, en particulier ceux portant sur la résistance aux antibiotiques chez les jeunes enfants et en milieu communautaire seront exposés. Ces études souligneront les défis rencontrés par les scientifiques et les professionnels de la santé dans ces contextes.

15h30-17h00 TABLE RONDE

« **COMMENT AMELIORER L'ENSEIGNEMENT POUR LUTTER CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE : SUR LE CHEMIN DU PROGRES** »

MODERATEUR : P. COUVREUR

L'attitude à adopter pour les diverses professions concernées : actes de prescription, d'utilisation, de dispensation, et discussion générale à laquelle participeront l'ensemble des panélistes et la salle.

*La formation des diverses professions de santé humaines et animales (médecins, chirurgiens, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers, sage-femmes, panseuses, vétérinaires) à **ne pas prescrire ou ne pas utiliser les antibiotiques !** dans quelles circonstances ? comment convaincre les patients ? idem pour les pratiques vétérinaire et agricole ; et quels résultats à ce jour ?*

Participants des Académies :

- Agriculture : Catherine BELLOC (ONIRIS Nantes) ;
- Chirurgie : Pr Niki CHRISTOU (Limoges) ;
- Chirurgie dentaire : Pr Vianney DESCROIX (Paris) ;
- Médecine : Pr Vincent JARLIER ;
- Pharmacie : Pr JC GIARD (Caen) ;
- Vétérinaire : Pr Bertrand RIDREMONT (Paris)

17h-17h15 Conclusion par Michel DRON, Vice-Président de l'Académie d'agriculture de France