



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Vincent Jarlier

L'antibiorésistance : un bon exemple du concept «une seule santé»

Volume 346, Numéro spécial S1 (2023), p. 5-8

En ligne depuis le 23 janvier 2024

Numéro publié le 18 mars 2024

Numéro spécial : Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Rédacteur en chef invité : Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

<https://doi.org/10.5802/crbiol.139>



Cet article est publié sous la licence

CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org — e-ISSN : 1768-3238



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

L'antibiorésistance : un bon exemple du concept «une seule santé »

Vincent Jarlier ^{©, a, b}

^a Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine, France

^b Professeur émérite de Bactériologie-Hygiène, Faculté de Médecine Sorbonne Université, France

Courriel : jarliervincent@gmail.com

Résumé. La résistance aux antibiotiques est la conséquence délétère directe de deux causes synergiques liées à l'activité humaine : l'utilisation massive d'antibiotiques en santé humaine et animale, qui entraîne la sélection des bactéries les plus résistantes, et la dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées, directement par transmission au sein des populations humaines et animales («transmission croisée »), et indirectement via l'environnement. Le concept «une seule santé » permet une approche intégrée des différentes composantes de la question, en permettant de relier les écosystèmes humains, animaux et environnementaux et leurs dynamiques.

Mots-clés. Antibiotiques, Une seule santé, Bactéries résistantes aux antibiotiques.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 23 janvier 2024, Publication du numéro : 18 mars 2024

Le concept « one health » (« une seule santé »), dont les prémices ont été introduits par le médecin anatomopathologiste Rudolf Virchow (1821–1902) s'est nourri du constat que les maladies infectieuses à risque épidémique étaient liées à des relations entre les populations humaines et animales et l'environnement. De telles relations, déjà connues pour des infections bactériennes (salmonelloses, tuberculose, morve, etc.) sont devenues aussi évidentes pour des infections virales émergentes (grippe aviaire, infections à coronavirus, etc.). Le concept « une seule santé » débouche sur une approche intégrée, systémique, donc pluridisciplinaire, des enjeux sanitaires.

La résistance bactérienne aux antibiotiques, phénomène identifié dès le début de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale, n'est certes pas une maladie, mais elle a des conséquences délétères directes sur les maladies infectieuses bac-

tériennes en compliquant le traitement. Lorsque le nombre d'antibiotiques encore actifs est très réduit (multirésistance, c'est à dire résistance associée à plusieurs antibiotiques) le risque est l'impasse thérapeutique [1, 2], risque d'autant plus réel que le nombre de nouveaux antibiotiques n'a cessé de diminuer depuis les années 1980.

On a d'abord rapidement constaté que certaines espèces bactériennes étaient intrinsèquement résistantes à certains antibiotiques (résistance naturelle). A titre d'exemples, le bacille de la tuberculose et le colibacille, espèce bactérienne responsable de la très grande majorité des infections urinaires, sont naturellement résistants à la pénicilline. On a ensuite constaté l'apparition progressive de résistances chez des bactéries initialement sensibles aux antibiotiques (résistance acquise). Ce phénomène, qui a suivi de près (quelques mois à années) la mise sur le marché d'un antibiotique a été malheureusement

observé pour toutes les familles d'antibiotiques et aucune molécule au sein des différentes familles n'a jusqu'ici échappé à cette évolution [3, 4].

La résistance acquise résulte de la propriété qu'ont les bactéries, comme tout être vivant, de modifier leur matériel génétique et de s'adapter. Deux grands types de modifications du matériel génétique sont en cause dans la résistance acquise des bactéries aux antibiotiques : erreur de recopiage (mutations) du génome lors de la reproduction bactérienne et acquisition de matériel génétique « étranger » par transfert de gènes de résistance entre bactéries, véhiculés par des supports variés (plasmides, transposons, etc.).

Que l'acquisition de la résistance aux antibiotiques résulte de mutations ou de transferts de gènes entre bactéries, elle confère aux bactéries un avantage lorsqu'elles sont exposées aux antibiotiques auxquels elles sont devenues résistantes. Ces bactéries survivent alors que les bactéries sensibles sont éliminées. On parle alors « d'avantage sélectif » de la résistance et de « pression de sélection » par les antibiotiques. La sélection de bactéries résistantes par les antibiotiques est un exemple typique de sélection darwinienne. Les deux types d'événements génétiques mis en jeu dans la résistance acquise peuvent se combiner et s'accumuler dans une même cellule bactérienne en raison de cycles successifs de sélection sous pression antibiotique puis de transmission et dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées vers de nouveaux hôtes (cf. ci-après). Chaque nouvel hôte peut en effet recevoir à son tour des antibiotiques et ainsi voir ses microbiotes soumis à leur tour aux pressions antibiotiques. Le résultat de ces cycles répétés est l'évolution progressive vers la résistance à plusieurs antibiotiques de familles différentes (par exemple bêta-lactamines, aminosides, quinolones, etc.), ce que l'on appelle « multirésistance ». La multirésistance bactérienne pose de difficiles problèmes thérapeutiques en pratique médicale courante.

Les deux causes majeures de la résistance aux antibiotiques sont la pression de sélection exercée par l'usage des antibiotiques et la transmission et la dissémination des bactéries résistantes sélectionnées [5]. L'utilisation massive d'antibiotiques en santé humaine et animale entraîne la sélection des bactéries résistantes puis multirésistantes [6]. Il faut cependant préciser que s'il y a une corrélation entre

les volumes d'antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire et la résistance, de nombreux exemples montrent qu'à un même niveau d'utilisation des antibiotiques les taux de résistance peuvent être bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre et, inversement, qu'à des taux de résistance identiques les niveaux d'utilisation des antibiotiques peuvent être bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre. D'autres facteurs participent donc au phénomène de résistance.

La transmission et la dissémination des bactéries résistantes sélectionnées peut se faire directement (« transmission croisée ») d'individu à individu (de microbiote à microbiote) au sein des populations humaines et animales, parfois dans certaines circonstances entre humains et animaux, ou indirectement par l'environnement, en particulier via les émonctoires humains et animaux qui sont évacués vers les eaux usées puis en aval des stations d'épuration : vers les cours d'eau et arrosage en agriculture (résidus liquides) et épandage (résidus solides). La dissémination des bactéries résistantes et de leurs gènes de résistance dans l'environnement permet leur retour vers les microbiotes, en particulier intestinaux, humains et animaux via l'alimentation et la consommation d'eau, par exemple lors de voyages dans les pays où la résistance est élevée [7].

L'importance clef de la dissémination dans le succès épidémiologique des bactéries résistantes est particulièrement évidente dans le cas des espèces bactériennes dont les niches écologiques sont les microbiotes de l'homme et de l'animal (bactéries commensales), espèces majeures des infections humaines (ex. *Staphylococcus aureus*, entérobactéries telles que les colibacilles et les klebsielles, pneumocoques, etc.) font l'objet de transmission fréquente entre humains (pour certaines d'entre elles entre animaux, éventuellement entre humains et animaux), puis de dissémination dans l'environnement. C'est au sein de ces espèces qu'ont été surtout identifiées des souches multirésistantes aux antibiotiques qui résultent d'événements génétiques multiples survenus durant des cycles successifs de transmission et de pression de sélection. Ces d'événements sont incroyablement complexes : (a) excision de gènes de résistance du chromosome de microorganismes qui en sont porteurs à l'état naturel (« progéniteurs », par exemple *Staphylococcus sciuri* pour le gène codant la résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM));

(b) intégration de ces gènes dans des éléments génétiques mobiles (intégrons, transposons, plasmides) permettant le transfert entre bactéries; (c) mutations touchant des gènes chromosomiques impliqués dans l'activité d'autres antibiotiques (ex. quinolones) ce qui ajoute des caractères de résistance supplémentaires; et éventuellement (d) mutations additionnelles dites « compensatoires », c'est à dire nécessaires pour stabiliser l'ensemble des modifications ci-dessus.

Ces événements génétiques sont si complexes qu'il est exclu de les reproduire *de novo* chez chaque individu soumis à un traitement antibiotique. Les bactéries multirésistantes ainsi générées disséminent dans les établissements de soins et les collectivités mais aussi dans la population générale. C'est ainsi que se sont produites successivement les épidémies mondiales de SARM (depuis les années 1970), d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi de type CTX-M (depuis les années 1990) puis productrices de carbapénémases (depuis les années 2000) et enfin dernièrement résistantes à la colistine par MCR-2. La dissémination mondiale de ces bactéries multirésistantes est en grande partie « souterraine », de microbiote à microbiote, en raison de leur caractère commensal. Cette dissémination silencieuse peut à tout moment devenir apparente lorsque surviennent des infections cliniques en cas de facteurs de risque (immunodépression, manœuvres invasives, etc.). On peut mettre en évidence les chaînons des transmissions et disséminations dans ces épidémies souterraines par la recherche systématique de bactéries multirésistantes dans les microbiotes des humains et des animaux et dans l'environnement. D'innombrables publications ont montré la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques d'origine humaine et animale, ou de leurs gènes de résistance, dans de nombreux secteurs de l'environnement : eaux usées en aval des hôpitaux, des agglomérations humaines et des élevages; stations d'épuration, voire eau du « réseau potable » dans certains pays; rivières, lacs et océans; animaux sauvages (mammifères, oiseaux, poissons, etc.) vivant dans les, ou proches des, milieux anthropisés.

Par contraste, dans le cas des espèces bactériennes « strictement pathogènes », la transmission entre individus malades/contagieux et individus sains entraîne des chaînes épidémiques bien visibles

d'infections comme par exemple de tuberculose à souches multirésistantes.

La sauvegarde de l'activité des antibiotiques est à l'évidence un sujet de développement durable. Ce sujet s'intègre bien dans l'approche « one health » en raison de ses composantes humaine, animale et environnementale, et des liens entre ces composantes. L'approche « one health » permet une vue synthétique des composantes de l'antibiorésistance. Cependant, il faut garder à l'esprit que les actions pour sauvegarder l'efficacité des antibiotiques sont très largement spécifiques et « catégorielles », diffèrent beaucoup en pratique selon les composantes de l'antibiorésistance et doivent largement être mises en œuvre localement. En clair, une vue globale, euristique, de l'antibiorésistance ne doit pas obérer ni retarder la mise en place immédiate d'actions focalisées mêmes si elles paraissent fragmentaires.

Les actions destinées à lutter contre l'antibiorésistance et sauvegarder l'efficacité des antibiotiques telles qu'énumérées dans les programmes nationaux [8] et internationaux [9, 10] sont pour l'essentiel concordantes, même si les plans diffèrent par leur périmètre (santé humaine, santé animale, environnement, etc.). Certaines actions sont plus rarement évoquées, telle que le contrôle des épidémies et le traitement des effluents. Les actions peuvent être regroupées en deux grandes catégories : (a) actions visant à diminuer la pression de sélection sur les bactéries résistantes en limitant les volumes d'antibiotiques utilisés et (b) actions visant à contrôler la transmission et la dissémination des bactéries résistantes ou des gènes codant la résistance [11–13].

En conclusion, la menace d'une ère post-antibiotique doit être intégrée à la liste d'autres grandes menaces écologiques qui s'inscrivent dans le registre du développement durable que sont le réchauffement de la planète, la pollution des eaux et la réduction de la biodiversité. L'approche « one health » permet d'intégrer les différentes causes qui favorisent de manière synergique la résistance aux antibiotiques dans les populations humaines et animales et dans l'environnement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne travaillent pas, ne conseillent pas, ne possèdent pas de parts, ne reçoivent pas de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et n'ont déclaré aucune autre affiliation que leurs organismes de recherche.

Références

- [1] M. Colomb-Cotinat, J. Lacoste, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, B. Coignard, S. Vaux, « Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012 », *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **5** (2016), article no. 56.
- [2] *Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012*, rapport scientifique, Institut de veille sanitaire, 2015. En ligne sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012> (consulté le 12 décembre 2023).
- [3] « High-level Meeting on Antimicrobial Resistance », *United Nations* (2016). En ligne sur <https://www.un.org/pgal/71/event-latest/high-level-meeting-on-antimicrobial-resistance/> (consulté le 15 décembre 2023).
- [4] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Aide-mémoire sur la résistance aux antibiotiques » (2018). En ligne sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/> (consulté le 15 décembre 2023).
- [5] *Guide sur la maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques*, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique national des infections nosocomiales, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1999.
- [6] *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015*, rapport scientifique, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM), 2017. En ligne sur https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [7] P.-L. Woerther, A. Andremont, A. Kantele, « Travel-acquired ESBL-producing *Enterobacteriaceae* : impact of colonization at individual and community level », *J. Travel Med.* **24** (2017), n° suppl_1, p. S29-S34.
- [8] J. Carlet, P. Lecoq, *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques*, rapport scientifique, ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, 2015. En ligne sur https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [9] « Plan d'action mondial pour combattre la Résistance aux Antimicrobiens », Organisation Mondiale de la Santé (2016). En ligne sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf;jsessionid=0621CEC5A57AD135A25613B2C17B2F35?sequence=1> (consulté le 7 novembre 2023).
- [10] *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*, Commission Européenne, 2017. En ligne sur https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [11] M. J. Schwaber, B. Lev, A. Israeli, E. Solter, G. Smollan, B. Rubinovitch, I. Shalit, Y. Carmeli, Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group, « Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention », *Clin Infect Dis.* **52** (2011), n° 7, p. 848-855.
- [12] *Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé)*, rapport scientifique, Haut Conseil de la santé publique, 2013. En ligne sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372> (consulté le 7 novembre 2023).
- [13] S. Fournier, L. Desenfant, C. Monteil, M. Nion-Huang, C. Richard, V. Jarlier, AP-HP Outbreaks Control Group, « Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks : a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015 », *Euro Surveill.* **23** (2018), n° 8, article no. 17-00078.