
GRAND ANGLE



ANTIBIO- RÉSISTANCE



La guerre
est déclarée !

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Depuis la découverte de la pénicilline, le premier antibiotique, en 1928 par Alexander Fleming, les bactéries n'ont eu de cesse de résister. Or, antibiotiques et bactéries résistantes sont partout : à l'hôpital, mais aussi dans le monde animal, et même dans l'eau des nappes phréatiques. Autant de milieux où les bactéries renforcent leur arsenal. D'où la nécessité de lutter contre cette antibiorésistance galopante selon le concept *One world, One health*, littéralement « un monde, une santé ». En France, c'est dans cet esprit qu'en novembre 2016 une feuille de route interministérielle a été publiée afin de diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2018 et de réduire les conséquences sanitaires et économiques de l'antibiorésistance. Une feuille de route à laquelle est associé le deuxième plan Ecoantibio centré sur la santé animale. Des défis ambitieux pour un enjeu colossal : éviter qu'une simple plaie devienne une maladie grave.

En 2012, 158 000 cas d'infections liées à des bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques ont été recensés. L'étude Burden, publiée par l'ex-Institut de veille sanitaire (InVS), devenu l'agence Santé publique France, indique également qu'ils ont conduit à 12 500 décès. Un problème loin d'être franco-français. Ainsi, le réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) « *met en évidence une situation particulièrement préoccupante, notamment pour Escherichia coli [responsable d'infections intestinales et urinaires, ndlr.] et Klebsiella pneumoniae [à l'origine de pneumonies, ndlr.], pour lesquelles les pourcentages de résistance signalés dans de nombreuses régions d'Europe sont élevés et, dans de nombreux cas, en augmentation [entre 2012 et 2015, ndlr.].* » Enfin, selon l'étude coordonnée par l'économiste britannique Jim O'Neill et publiée en 2016, l'antibiorésistance tue aujourd'hui 700 000 personnes par an à travers le monde. Et si rien n'est fait pour la limiter, en 2050, elle fera 10 millions de victimes par an – soit plus que le cancer, responsable de 8,2 millions de morts – et coûtera mille milliards de dollars à l'économie mondiale. « *Les pays du Sud en payent le plus lourd tribut* », souligne **Antoine Andremont** du laboratoire Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution (IAME) à Paris. Si ce scénario catastrophe est encore évitable, indéniablement « *l'antibiorésistance est en forte croissance* », souligne Marie-Paule Kieny, ancienne sous-directrice générale à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les systèmes de santé et l'innovation, actuellement directrice de recherche attachée à la direction générale de l'Inserm. Pour preuve, l'OMS vient de publier une première liste de douze bactéries pour lesquelles l'urgence de trouver de nouveaux traitements est « *critique, élevée ou moyenne* » (cf. encadré p. 28).

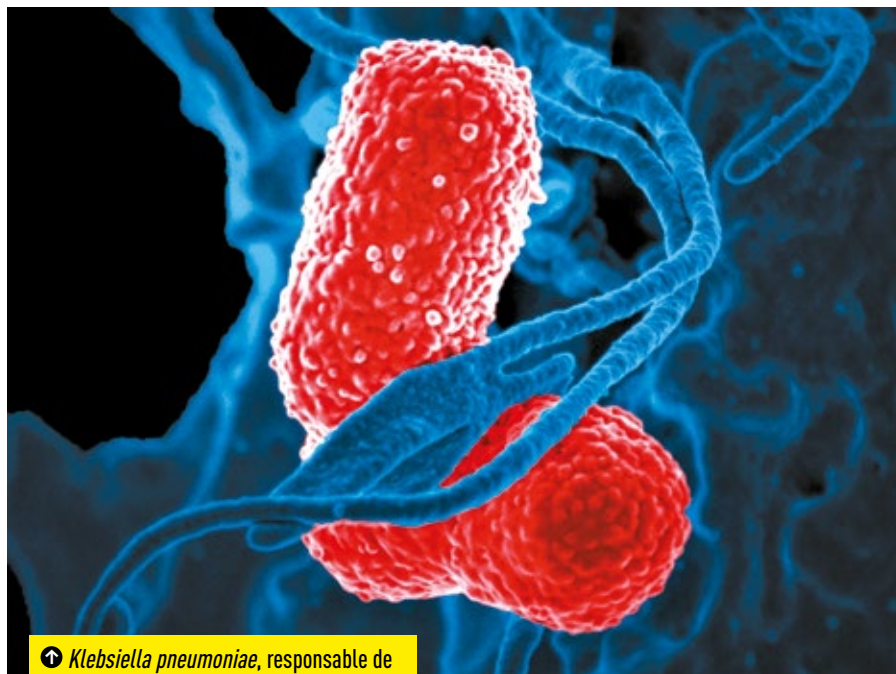
Antoine Andremont, Erick Denamur : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

↳ M. Colomb-Cotinat et al. *Étude Burden BMR, rapport*, juin 2015

↳ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2015*, 30 janvier 2017

↳ Wellcome Trust et gouvernement britannique, *The Review on Antimicrobial Resistance*, mai 2016

↳ OMS, *Communiqué de presse*, 27 février 2017



↑ *Klebsiella pneumoniae*, responsable de pneumonies sévères, une des bactéries les plus antibiotiques

© D. Domard/NIJMO

Cependant, cet état des lieux cache une prévalence variée d'un pays à l'autre. En Europe, l'antibiorésistance est relativement basse au Nord et importante à l'Est et au Sud, la France se situant entre deux, comme le montre le rapport d'EARS-Net. En 2015, dans l'Hexagone, il y avait 15,7 % de SARM, c'est-à-dire des staphylocoques dorés – des bactéries qui sévissent sur les plaies ou lors d'interventions chirurgicales – résistants à la méticilline, un antibiotique de la famille des pénicillines, alors qu'il n'y en avait pas en Islande et qu'en Roumanie, le taux atteignait 57,2 %. Dans le même esprit, en France, le pourcentage de souches de *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infections pulmonaires, résistantes varie de 11 à 19 % selon les médicaments, le record revenant à nouveau à la Roumanie. Cependant, dans ces deux cas, les taux français tendent à diminuer depuis 2012. Inversement, ceux-ci ne cessent d'augmenter concernant la résistance aux céphalosporines – des antibiotiques de type bêta-lactamine qui bloquent la synthèse de la paroi bactérienne – d'*E. coli* et de *K. pneu-*

moniae. Ils sont respectivement de 11 % et de 30,5 %, alors qu'ils sont quasi nuls en Islande, et de deux à quatre fois plus élevés en Bulgarie.

Une problématique globale

Ces disparités s'expliquent en grande partie par des prescriptions très différentes des antibiotiques d'un pays à l'autre, mais pas uniquement. En effet, « *l'antibiorésistance n'est pas qu'une problématique humaine*, tient à souligner **Erick Denamur**, directeur du laboratoire IAME. *Elle implique également les animaux et l'environnement. C'est un problème global très complexe à régler.* » Un avis partagé par la plupart des acteurs de la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, les antibiotiques

sont présents partout autour de nous. « *Les Hommes, mais aussi les animaux en prennent. Or, une fraction se retrouve dans les déchets et contamine l'environnement*, précise le chercheur. *En parallèle, les bactéries s'arment pour lutter contre ces traitements, et ce, depuis qu'ils ont commencé à être utilisés. Il y a donc de plus en plus d'agents résistants qui se propagent.*

« L'antibiorésistance n'est pas qu'une problématique humaine (...), elle implique également les animaux et l'environnement »

D'autant qu'ils sont également capables de se transmettre ces résistances, de s'échanger leur arsenal. »

Leur propagation est facilitée par le fait que « les Hommes et les animaux partagent le même environnement, les mêmes bactéries, les mêmes antibiotiques, et donc les mêmes bactéries devenues résistantes », explique Jean-Yves Madec, du laboratoire Antibiorésistance et virulence bactériennes de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), à Lyon. De fait, l'échange de bactéries entre l'Homme et l'animal passe par les contacts physiques et dans certaines conditions par l'alimentation. Par ailleurs, ces pathogènes peuvent aussi "voyager" comme le montrent de récents travaux sur le SARM menés au Danemark. »

Dans cette étude, à laquelle a participé le vétérinaire, les chercheurs ont montré que les souches de SARM qui infectent des Danois sont issues de volailles contaminées importées d'autres pays européens, dont la France. « Les Danois peuvent avoir contracté



© Inserm/ Sylvie Huidault

⬇ L'infection à *E. coli* (en vert) entraîne la disparition d'une enzyme intestinale (en rouge) et provoque des diarrées.

la bactérie en manipulant la viande crue avec les mains par exemple, complète Jean-Yves Madec. « Cependant, la sélection et le transfert de l'animal à l'Homme ne concernent que certains types de résistance aux antibiotiques et certaines espèces bactériennes

spécifiques », tient à relativiser Patrice Nordmann de l'université de Fribourg et directeur du laboratoire européen associé Inserm EMERGATB-Resist.

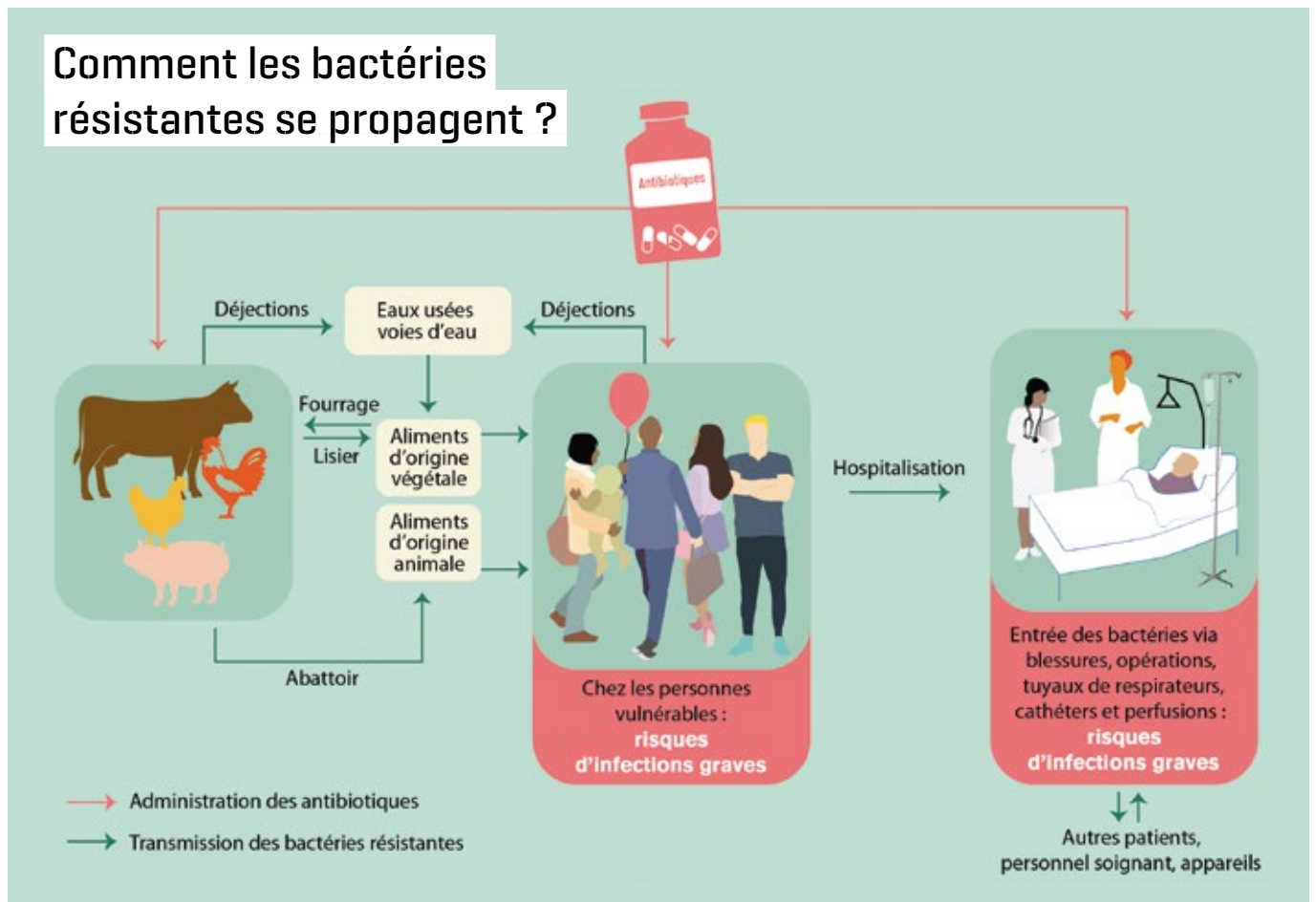
Fabienne Petit de l'université de Normandie a, quant à elle, montré que, dans une rivière française, les souches d'*E. coli* pathogènes étaient d'origine bovine en aval de zones de pâturages et d'origine humaine en aval des zones urbaines, leurs concentrations augmentant dans les deux cas. Enfin, les bactéries peuvent aussi se propager grâce aux mouvements de populations. Étienne Ruppé et ses collègues du laboratoire IAME ont observé que la moitié des touristes revenus

Fabienne Petit : UMR 6143 CNRS/Université de Caen Normandie/ Université de Rouen Normandie,

Étienne Ruppé : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/ Université Paris Diderot-Paris 7

J. Larsen et al. *Clinical Infectious Diseases*, 20 septembre 2016 doi : 10.1093/cid/ciw532

F. Petit et al. *Frontiers in Microbiology*, 18 avril 2017 doi : 10.3389/fmicb.2017.00609



© Inserm/Frédérique Kuitikoff

12 bactéries en urgence thérapeutique

Selon l'OMS, les bactéries pour lesquelles l'urgence est « critique » sont *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et des entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). L'urgence est dite « élevée », entendez par là qu'elles résistent à un moins grand nombre d'antibiotiques, pour six bactéries. Les plus connues sont le staphylocoque doré, *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcères de l'estomac, les salmonelles et *Neisseria gonorrhoeae*, à l'origine de la gonorrhée. L'urgence est qualifiée de « modérée » pour le pneumocoque, responsable de pneumonies, *Haemophilus influenzae*, qui déclenche des otites, et les *Shigella spp.*, causes de dysenterie. Enfin, à cette liste, il faut ajouter *M. tuberculosis*, qui est l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde et fait l'objet d'un programme à part entière de l'OMS.

de séjours en zones tropicales, notamment ceux qui y ont pris des antibiotiques, sont porteurs d'entérobactéries multirésistantes, y compris aux traitements les plus récents. Ces bactéries du système digestif sont parfois responsables d'infections graves et sont très répandues à l'hôpital. Force est de constater que les bactéries ne connaissent pas de frontières ni géographiques, ni d'espèces, ni d'environnement.

Une antibiorésistance organisée

Surtout, elles ne manquent pas de répondre pour lutter contre les antibiotiques. Pour se protéger des traitements, les bactéries développent trois grandes stratégies : produire des enzymes qui s'attaquent à l'antibiotique, modifier sa cible afin qu'il ne puisse plus s'y lier, et enfin changer leur paroi afin d'empêcher l'antibiotique d'entrer ou de favoriser son rejet rapide. Ces mécanismes sont naturellement présents chez toutes les espèces bactériennes. Par exemple, *Pseudomonas* est résistante à un grand nombre d'antibiotiques, notamment les céphalosporines, car elle produit une bêta-lactamase, une enzyme qui les détruit. On parle alors de « résistance

naturelle » par opposition à la « résistance acquise ». Cette dernière est due à des mutations survenues dans le chromosome bactérien ou à l'acquisition de gènes de résistance portés par des éléments génétiques mobiles : les plasmides, des bouts d'ADN circulaires qui peuvent être échangés d'une bactérie à l'autre, les transposons, des séquences capables de circuler au sein d'un génome, et les intégrons, un système de capture et d'expression de gènes contenus dans des éléments appelés « cassettes ».

Mutations multiples

Aujourd'hui, grâce notamment aux progrès du séquençage génétique à haut débit[❖], l'identification des mutations et des gènes de résistance est grandement facilitée. En revanche, l'origine et le pourquoi de leur apparition restent pour partie mystérieux. Cependant, deux mécanismes susceptibles d'être impliqués sont actuellement étudiés. En cas de stress dû à un antibiotique, se déclenche un mécanisme appelé la réponse SOS, normalement impliquée dans la réparation des dommages causés à l'ADN. « L'activation de cette réponse SOS entraîne l'expression d'une enzyme propre

à l'intégron, l'intégrase. Celle-ci permet aux intégrons de déplacer en leur sein leurs cassettes, et les gènes qu'ils contiennent, ou d'en acquérir de nouvelles, explique Marie-Cécile Ploy, de l'université de Limoges. Ainsi, sous l'effet d'une pression antibiotique, les gènes de résistance vont être rapprochés de la région de l'intégron où ils pourront alors s'exprimer. »

La deuxième voie mise en œuvre impliquerait également une réponse au stress dans laquelle intervient le régulon RpoS (pour RNA polymerase sigma), un facteur de régulation de l'expression des gènes. L'équipe d'Ivan Matic, de la faculté de médecine Paris-Descartes, a montré que pour *E. coli*, *Vibrio cholerae*, l'agent infectieux du choléra, et *P. aeruginosa*, la présence d'antibiotique stimule l'induction de RpoS. La réplication de l'ADN devient moins fiable en multipliant de 10 à 100 fois le taux de mutations et augmente donc la probabilité de survenue de résistances.

Acquisition et expression de gènes

De plus, « nous avons observé qu'en présence de faibles doses d'antibiotique, *E. coli* adapte l'expression de ses gènes et son métabolisme à ce nouvel environnement, et gagne en robustesse face à divers stress [dont les antibiotiques, ndlr]. Elle résiste alors mieux à des doses normalement létales pour elle, indique Ivan Matic. Enfin, de faibles doses poussent les bactéries à se rapprocher et à se coller les unes aux autres pour former ce qu'on appelle

❖ **Séquençage à haut débit.** Technique qui permet de déterminer de façon rapide l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

Marie-Cécile Ploy : unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

Ivan Matic : unité 1001 Inserm/Université Paris-Descartes, Robustesse et évolutivité de la vie

É. Ruppé et al. *Clinical Infectious Diseases*, 22 avril 2015
doi : 10.1093/cid/civ333

A. Gutierrez et al. *Nature communications*, 19 mars 2013
doi : 10.1038/ncomms2607

A. Mathieu et al. *Cell Reports*, 27 septembre 2016
doi : 10.1016/j.celrep.2016.09.001



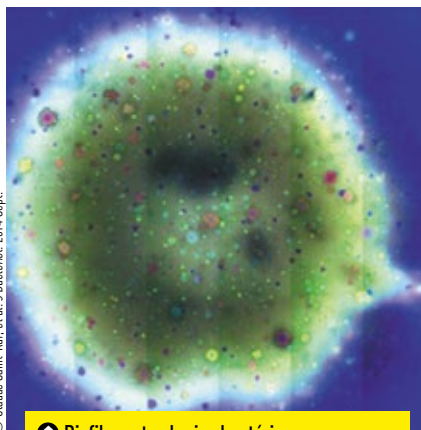
← Biofilm de bactéries *Pseudomonas aeruginosa* formé dans un cathéter central. En vert, *P. aeruginosa*, en rouge, des cellules sanguines.

un "biofilm". Non seulement, celui-ci rend plus difficile la pénétration des traitements, mais il facilite aussi l'échange de matériel génétique et donc des gènes de résistance. »

Un échange facilité qui complique le traitement des malades. Ainsi, l'équipe de Marie-Cécile Ploy vient d'observer chez un patient de l'hôpital de Limoges que l'îlot génomique – une séquence d'ADN mobile – SGI1 (pour *Salmonella genomic island 1*), qui permet aux salmonelles, des bactéries associées à des intoxications alimentaires, d'être multirésistantes, a été transféré à une souche de *Morganella morganii*, responsable d'infections de la prostate. Ce transfert a multiplié par deux le nombre d'antibiotiques inefficaces et rendu le traitement du patient beaucoup plus complexe. Enfin, toujours pour tenter de comprendre l'émergence des résistances, l'équipe d'Olivier Tenaille du laboratoire IAME a passé au crible un millier de mutants qui produisent une bêta-lactamase. « Nous avons ainsi compris comment l'impact des mutations sur la structure et la stabilité de l'enzyme affecte son efficacité à neutraliser les antibiotiques, indique le chercheur. Notre objectif étant d'identifier les mécanismes responsables afin de prédire les conséquences d'autres mutations et d'évaluer quelles sont celles qui surviennent en fonction des doses d'antibiotiques. »

Résistance à moindre coût

Dernier constat inquiétant, « nous avons longtemps pensé que les résistances avaient un coût énergétique important pour les bactéries, mais de récents travaux montrent qu'il pourrait être bien moindre qu'attendu », indique Erick Denamur. Pour preuve, Dan I. Andersson de l'université d'Uppsala, en Suède, a montré chez une salmonelle que si



© Clément Saint-Ruf, et al. / *J. Bacteriol.* 2014, Sept.

↑ Biofilms et colonies bactériennes augmentent la résistance aux antibiotiques ainsi que le transfert des gènes de résistance entre les cellules. En rouge, les bactéries mortes ; en vert : les bactéries "stressées".

une mutation de résistance est un fardeau, elle s'accompagne d'une mutation secondaire qui allège ce coût. Une tendance que confirment les travaux de Damien Roux du laboratoire IAME. Il a en effet constaté, dans des modèles animaux, que des mutations qui confèrent une résistance pouvaient conduire à une amélioration du *fitness* – « l'aptitude physique » ou la capacité à donner des descendants – de *P. aeruginosa*, d'*Acinetobacter baumannii* à l'origine d'infections nosocomiales et de *V. cholerae*.

Une lutte sur tous les fronts

Mutations diverses et variées, acquisition et expression de gènes, résistance à moindre coût... « Il est aujourd'hui clair que les bactéries ont de multiples armes pour se protéger des antibiotiques. Des résistances qu'elles peuvent déployer parfois en à peine deux ans après l'apparition d'un nouveau traitement, souligne Erick Denamur. Il n'existera donc pas une seule solution pour lutter contre ces pathogènes, mais une grande variété d'approches pour relever ce défi. »

Des prescriptions rationalisées

L'un des angles d'attaque est d'utiliser les antibiotiques à meilleur escient, aussi bien pour les Hommes que les animaux.

Plusieurs mesures vont dans ce sens. « En Europe, depuis 2006, il est interdit d'utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance des animaux d'élevage, rappelle Jean-Yves Mader. Par ailleurs, en France, le plan national Ecoantibio 2012-2017 qui vise à réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires, avait engendré en 2015, une diminution de 20 % de l'exposition des animaux à ces traitements. Enfin, les antibiotiques ne sont pas en « open bar ». Un décret de mars 2016 oblige les vétérinaires à faire des antibiogrammes avant de prescrire des céphalosporines et des fluoroquinolones, des molécules qui empêchent la répllication de l'ADN bactérien. » Ces tests consistent à mettre en contact, dans un milieu de culture, une souche bactérienne avec divers antibiotiques et à déterminer ainsi ceux auxquels elle est sensible. « Pour ces deux antibiotiques très puissants, il s'agit de s'assurer qu'ils sont utilisés en dernier recours, afin de ralentir au mieux la survenue de résistances, ajoute le chercheur.

« Il est aujourd'hui clair que les bactéries ont de multiples armes pour se protéger des antibiotiques »

On peut donc dire que la situation s'améliore, mais il faut que ça dure. »

Côté santé humaine, en France, la tendance est moins réjouissante. En 2015, selon le réseau de surveillance européen de consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net), nous nous trouvons au quatrième



↑ Le plan Ecoantibio vise à réduire l'antibiorésistance aussi chez les animaux.

Olivier Tenaille, Damien Roux : unité 1137
Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

↗ E. Schultz et al. *mSphere*, 19 avril 2017
doi : 10.1128/mSphere.00118-17

↗ H. Jacquier et al. *PNAS*, 6 août 2013
doi : 10.1073/pnas.1215206110

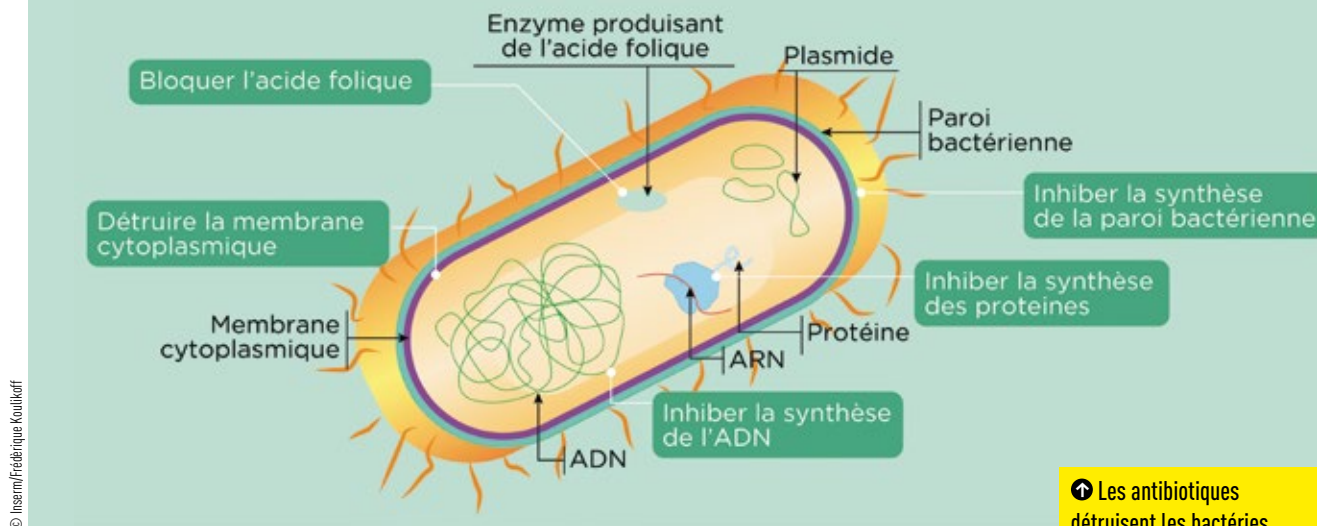
↗ A. Knöppel et al. *Molecular Biology Evolution*, 16 février 2016
doi : 10.1093/molbev/msw028

↗ D. Roux et al. *Science Translational Medicine*, 22 juillet 2015
doi : 10.1126/scitranslmed.aab1621

↗ Décret « antibiotiques critiques » n° 2016-317, 16 mars 2016

↗ Esac-Net, *Summary of the Latest Data on Antibiotic Consumption in the European Union*, novembre 2016

Les modes d'action des antibiotiques



⬇ Les antibiotiques détruisent les bactéries en intervenant à différents niveaux de leur métabolisme.

rang des pays européens les plus forts consommateurs d'antibiotiques, derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre. Or, entre 2004 et 2014, la consommation avait augmenté de 7 % en cabinet libéral, tandis qu'elle était stable dans les établissements de santé, avec même en 2015 cette réduction ne s'est pas confirmée, indique le rapport de surveillance publié par l'agence Santé publique France.

Des antibiotiques ciblés

L'une des voies pour améliorer l'usage des antibiotiques repose sur le diagnostic des

⬇ En présence de carbapénémase, signe de résistance d'une bactérie aux carbapénèmes, le **RAPIDE® Carba NP test** vire au jaune. En son absence, il reste orange.

résistances. Or, les antibiogrammes classiques peuvent s'avérer très longs. Pour gagner en rapidité, Patrice Nordmann a développé trois tests diagnostics reposant sur un simple changement de couleur. Le **RAPIDE® Carba NP test**, commercialisé par le laboratoire bioMérieux, détecte les bactéries résistantes aux carbapénèmes, le **ESBL NDP test**, celles aux céphalosporines à spectre large, et le **Rapid Polymyxin™ NP test**, diffusé par ELITech, celles aux polymyxines. « Les deux premiers tests sont fondés sur le fait qu'en présence de l'antibiotique, ces bactéries produisent une enzyme qui acidifie le milieu. Le test change alors de couleur, explique Patrice Nordmann. Le tout prend moins de deux heures et ne coûte que quelques euros. » Pour le troisième, c'est l'utilisation du glucose, nécessaire à la croissance bactérienne, qui fait virer la couleur. Dans une démarche similaire, l'équipe d'Ivan Matic, en collaboration avec bioMérieux, développe un test fondé cette fois sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Ainsi, quand les médicaments sont efficaces, des protéines de ces bactéries s'oxydent. « En ajoutant un marqueur fluorescent qui se lie à ces protéines et en mesurant son niveau, nous pouvons savoir si les bactéries testées sont résistantes ou pas, en quelques heures », indique le chercheur.

Une autre approche diagnostique s'appuie sur le bagage génétique des bactéries résis-

tantes. **Philip Supply**, directeur de recherche CNRS du Centre d'infection et d'immunité de Lille (CIIL), à l'Institut Pasteur, a développé avec la société GenoScreen un test de détection de la résistance pour la tuberculose, appelé **Deeplex®-MycTB**. « Celui-ci consiste à analyser simultanément 18 régions du génome bactérien connues pour renfermer des mutations associées à des résistances, détaille le chercheur. Ces analyses se font à partir de crachats de malades, et nous obtenons les résultats en deux jours alors que les tests actuels prennent plusieurs semaines. Aujourd'hui, nous travaillons notamment avec 10 pays africains, avec le concours de l'OMS, afin de démontrer sa faisabilité et sa rentabilité pour une meilleure prise en charge de la tuberculose. » Les intégrons peuvent aussi permettre de choisir le bon antibiotique. « Ils sont consi-

⌚ InVS et ANSM, *Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable*, 17 novembre 2015

⌚ Réseau ATB-Raisin, *Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2015*, Santé publique France, avril 2017

⌚ P. Nordmann et al. *Emerging Infectious Diseases*, septembre 2012
doi : 10.3201/eid1809.120355

⌚ P. Nordmann et al. *Journal of Clinical Microbiology*, septembre 2012 ; doi : 10.1128/JCM.00859-12

⌚ P. Nordmann et al. *Emerging Infectious Diseases*, juin 2016
doi : 10.3201/eid2206.151840

dérés comme des marqueurs globaux de résistances des bactéries qui infectent les malades. S'ils sont absents, nous pouvons envisager de prescrire des antibiotiques à spectre plus étroit, explique Marie-Cécile Ploy. Nous avons montré leur forte valeur prédictive chez des patients touchés par une septicémie, et un essai clinique multicentrique chez 500 personnes qui ont une septicémie sévère est en cours. »

Dans la même veine, l'équipe de **Frédéric Laurent** du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon a découvert que le staphylocoque doré peut renfermer un prophage, soit le matériel génétique d'un bactériophage, un virus spécifique des bactéries, appelé ROSA-like. Plus précisément, celui-ci n'est présent que chez le staphylocoque non invasif. « Ainsi, sur la base de sa présence ou de son absence dans les bactéries retrouvées chez un patient, il sera peut-être possible de décider de traiter ou non, et de choisir le meilleur antibiotique », relate le chercheur. En parallèle, le renforcement de l'hygiène en milieu hospitalier contribue indéniablement à limiter aussi la transmission. Cependant, une telle mesure bénéficie encore peu d'études scientifiques solides notamment pour évaluer son impact réel et son coût économique (cf. encadré).

Le microbiote, un précieux allié

Protéger le microbiote, c'est-à-dire les cent mille milliards de bactéries dites commensales qui ont élu domicile dans notre organisme et aident à son bon fonctionnement, est aussi un élément clé de la lutte contre l'antibiorésistance. « Le microbiote est un club très fermé qui est la première barrière aux bactéries extérieures. Pour limiter l'installation de ces dernières, les bactéries commensales les empêchent de se nourrir correctement, produisent naturellement des

antibiotiques et, enfin, stimulent le système immunitaire, explique Étienne Ruppé. Or, les traitements antibiotiques tendent à détruire aussi les espèces commensales. » Pour limiter ce phénomène, Antoine Andremont a mis au point un traitement, DAV132, développé aujourd'hui par la société Da Volterra. « Quand un antibiotique est pris par voie orale, une fraction n'est pas absorbée par l'organisme et se retrouve dans le côlon, où il impacte le microbiote, décrit le chercheur. DAV132 est une sorte de charbon absorbant qui, pris en même temps que le traitement, se dissout juste avant d'entrer dans le côlon, où il va neutraliser l'antibiotique résiduel. » Après avoir montré que DAV132 n'entraîne pas d'effets indésirables chez 200 volontaires sains, un nouvel essai européen a été initié en 2016 chez 1 000 malades hospitalisés, sous traitement antibiotique. Son objectif : évaluer chez quels patients DAV132 pourrait être le plus efficace pour limiter la survenue d'infections dues à *Clostridium difficile*, une bactérie souvent multirésistante, qui se manifeste suite à la destruction du microbiote par les antibiotiques.

Le salut de ce dernier pourrait aussi venir des probiotiques, une sélection de bactéries reconnues pour leurs bienfaits sur la flore de l'organisme, et de la greffe fécale, des bactéries prélevées dans les excréments de donneurs. Objectif : reconstituer un microbiote sain en apportant des bactéries commensales. En matière de probiotiques, la société Seres Therapeutics a mis au point deux « cocktails » de bactéries, SER-109 et SER-262, qui visent, respectivement, à éliminer et à prévenir les infections liées à *C. difficile*. Ces deux traitements font l'objet d'essais cliniques aux États-Unis et au Canada. Concernant la greffe fécale, un essai

La modélisation à la rescousse de l'hôpital

Pour limiter la transmission des bactéries résistantes à l'hôpital, encore faut-il identifier les meilleures mesures à prendre. C'est ce que se propose de faire l'équipe de **Jean-Christophe Lucet** du laboratoire IAME à Paris, grâce à un modèle mathématique. Ainsi, « nous avons montré que pour limiter la transmission des entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) dans un service de réanimation, l'impact des mesures d'hygiène est plus important que les volumes d'antibiotiques prescrits, relate le chercheur. En revanche, en dehors de ce service qui nécessite de nombreux gestes de soins, la tendance devrait s'inverser. » L'objectif de ces travaux est par exemple « de déterminer si pour interrompre une transmission, il faut intervenir sur tous les patients ou juste sur ceux qui sont supposés être porteurs, complète-t-il. Enfin, il faut ajouter à cela les aspects économiques. Ainsi, en cas de bactérie hautement résistante, fermer le service pour éviter son implantation peut être rentable à long terme. »

Jean-Christophe Lucet : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

↳ S. Tschudin-Sutter et al. *Clinical Infectious Diseases*, 3 avril 2017 ; doi : 10.1093/cid/cix258

a été initié en 2016 dans le cadre du projet européen R-GNOSIS (pour *Resistance in Gram-Negative Organisms: Studying Intervention Strategies*). « Nous souhaitons établir si une greffe fécale, effectuée après cinq jours d'antibiothérapie, permet

Philip Supply : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé/Université Lille 1

Frédéric Laurent : unité 1111 Inserm/CNRS/Université Claude Bernard-Lyon 1/École Normale Supérieure

↳ Cl. Saint-Ruf et al. *Frontiers in Microbiology*, 26 juillet 2016 ; doi : 10.3389/fmicb.2016.01121

↳ T. M. Walker et al. *Lancet Infectious Diseases*, 23 juin 2015 ; doi : 10.1016/S1473-3099(15)00062-6.

↳ J.-Ph. Rasigade et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 16 septembre 2016 ; doi : 10.1093/infdis/jiw432

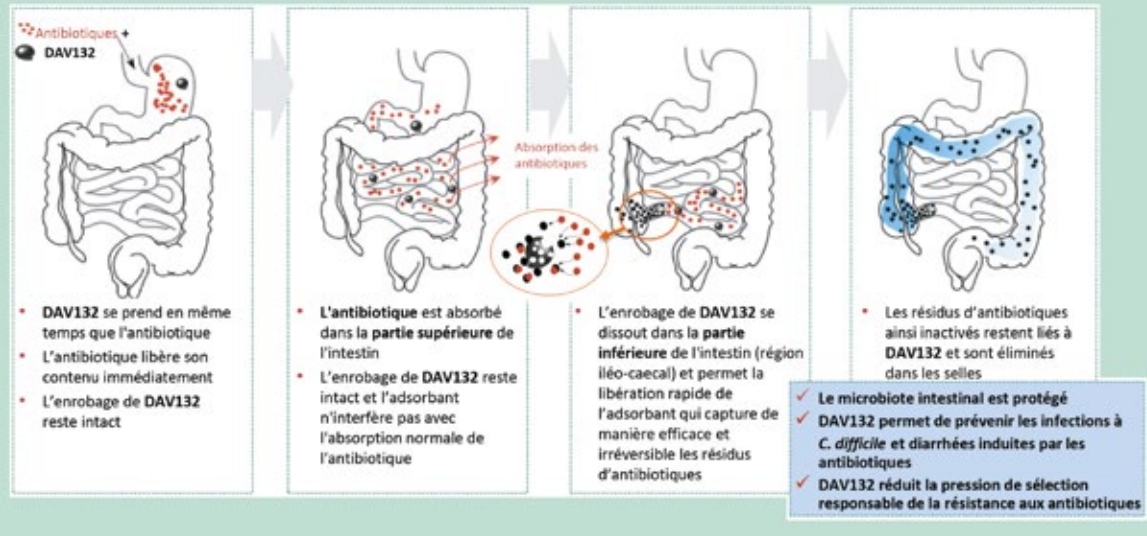
↳ N. Grall et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, novembre 2013 ; doi : 10.1128/AAC.00039-13

↳ J. de Gunzburg et al. *The Journal of Clinical Pharmacology*, juillet 2014 ; doi : 10.1002/jcph.359



↳ Dans les services de réanimation, les mesures d'hygiène sont plus efficaces que le recours aux antibiotiques pour limiter la transmission des bactéries résistantes.

DAV132 protège le microbiote des altérations induites par les antibiotiques



© Do Valterra, 2017

d'éliminer les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de carbapénémase (CPE), deux enzymes particulièrement redoutables contre les antibiotiques, explique **Bruno Fantin** de l'hôpital Beaujon à Clichy, qui participe à l'essai. Cependant, même si l'idée est séduisante, il reste notamment à identifier ce qui est protecteur dans ce cocktail microbiotique. »

Des traitements combinés

Il est également possible d'améliorer l'efficacité des traitements disponibles, notamment en les combinant entre eux. Par exemple, « nous avons identifié dans *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, une famille d'enzymes clés de la synthèse de sa paroi, les L,D-transpeptidases, qui peuvent être inhibées par des antibiotiques particuliers, les carbapénèmes. Le problème est que ces bactéries produisent une bêta-lactamase qui détruit ces antibiotiques, explique **Michel Arthur** du Centre de recherche des Cordeliers à Paris. Or, il est possible de contourner cet écueil en associant un carbapénème à l'acide clavulanique. Ce dernier bloque la bêta-lactamase, et ainsi laisse le premier libre d'agir contre les L,D-transpeptidases et de détruire la bactérie. Cette combinaison, évaluée dans un essai clinique mené par le laboratoire GSK, a permis une diminution des bactéries

dans les crachats des patients tuberculeux. » Prochaine étape : identifier d'autres antibiotiques qui inhibent également les L,D-transpeptidases de *M. tuberculosis* sans impacter les bactéries commensales, contrairement aux carbapénèmes. Autre exemple, la combinaison aztreonam-avibactam (ATM-AVI) : le second, un nouvel inhibiteur de la bêta-lactamase, permet au premier, un antibiotique de type bêta-lactamine, d'agir. Une association qui s'est révélée efficace sur des entérobactéries et *P. aeruginosa*, et vient ainsi d'être approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Toujours pour gagner en efficacité, les équipes de **Camille Loch**, du CIIL, et de **Benoît Déprez**, de l'unité Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants (M2SV), à l'Institut Pasteur de Lille, ont mis au point un traitement, SMARt-420, (pour *Small Molecule Aborting Resistance*), complémentaire de l'éthionamide. Ce dernier, utilisé contre la tuberculose, est appelé « pro-antibiotique » car il doit être internalisé par la bactérie pour devenir actif. « Tout d'abord, nous avons découvert que l'éthionamide est activé grâce à une enzyme, la EthA, dont la production est bloquée par le répresseur EthR, décrit **Alain Baulard**, du CIIL. Nous avons alors identifié des molécules capables d'empêcher EthR d'agir. Cela stimule la production d'EthA et augmente l'acti-

tion de l'éthionamide », poursuit Benoît Déprez. Or, « en optimisant ces molécules, nous avons fortuitement découvert que l'une d'entre elles stimulait une voie alternative, inconnue jusque-là, qui activait aussi

Bruno Fantin : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/ Université Paris Diderot-Paris 7

Michel Arthur : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris-Descartes

J.-L. Mainardi *et al.* *Journal of Biological Chemistry*, 23 juillet 2007
doi : 10.1074/jbc.M704286200

A. H. Diacon *et al.* *The New England Journal of Medicine*, 28 juillet 2016 ; doi : 10.1056/NEJMc1513236

J. A. Karlowsky *et al.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 19 juin 2017 ; doi : 10.1128/AAC.00472-17

➔ Préparation de matières fécales en vue d'une greffe



© Murray / JSP / Phanie

l'éthionamide », complète Alain Baulard. Les chercheurs ont alors développé cette molécule appelée SMART-420. Depuis, « nous avons montré dans des modèles animaux qu'elle a deux effets. Elle décuple l'action de l'éthionamide, et elle permet de traiter les bactéries résistantes, en stimulant donc la seconde voie qui active l'antibiotique, complète **Nicolas Willand** de l'unité M2SV. Aujourd'hui, nous collaborons avec BioVersys et GSK pour le développement d'un médicament et nous espérons débiter les essais chez l'Homme d'ici 18 mois. »

De nouvelles pistes thérapeutiques

Entre la découverte de la pénicilline en 1928 et la fin des années 1980, une centaine de familles d'antibiotiques ont vu le jour. Puis, pendant 30 ans, la recherche de nouveaux traitements a connu un coup d'arrêt. Aujourd'hui, antiobiorésistance oblige, les chercheurs reviennent à la paillasse. Ainsi, dans le cadre d'un consortium public-privé européen, COMBACTE (cf. encadré), la société MedImmune développe deux nouveaux traitements, MEDI-4893 et MEDI-3902. Synthétisés en laboratoire et ne reconnaissant qu'une seule et même partie d'un antigène, ces anticorps monoclonaux font l'objet d'essais cliniques coordonnés par **Bruno François** du CHU de Limoges. « MEDI-4893 rend le staphylocoque doré moins invasif en détruisant sa toxine alpha, dont elle est habituellement un facteur de virulence. MEDI-3902 bloque aussi les facteurs qui contribuent à la virulence de *P. aeruginosa*, qui devient en quelque sorte

COMBACTE, un consortium en plein essor

« Initié en 2013, COMBACTE est aujourd'hui un énorme consortium », explique Bruno François, à l'origine de ce projet avec Marc Bonten, de l'université médicale d'Utrecht aux Pays-Bas, pour la partie académique, et avec GSK et AstraZeneca, pour la partie industrielle. Actuellement, il se décline en trois consortiums. COMBACTE-NET est axé sur les nouveaux traitements et sur la constitution de réseaux européens d'investigation (CLIN-Net), de laboratoires (LAB-Net) et de statistiques (STAT-Net). COMBACTE-MAGNET se concentre sur les résistances aux carbapénèmes. COMBACTE-CARE cible de nouvelles molécules contre les infections à bactéries gram-négatif - comme *E. coli* et *K. pneumoniae*, dont la paroi est plus mince que les bactéries à gram positif - et la mise en place d'un réseau épidémiologique européen (EPI-Net). « Enfin, afin de pérenniser ces actions, nous envisageons de les rassembler au sein d'une infrastructure européenne appelée ECRAID (pour European Clinical Research Network for AMR and Emerging Infectious Diseases) avec d'autres acteurs européens », complète le médecin.

inoffensive. Les deux visant à prévenir la survenue d'infection chez les patients colonisés », explique le médecin. Dans le même esprit, un anticorps monoclonal, AV0328, développé par la société Alopexx Vaccine, LLC, permet d'éliminer les staphylocoques dorés, mais aussi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Ce traitement, qui bloque un facteur de virulence de ces bactéries, le poly-N-acétylglucosamine (PNAG), fait l'objet d'un essai clinique mené par chez des volontaires sains.

L'approche étudiée par **David Bikard** de l'Institut Pasteur à Paris s'appuie quant à elle sur la toute nouvelle technologie CRISPR-Cas9, un outil moléculaire qui permet des copier-coller dans l'ADN. Les nouveaux antibiotiques dotés de cet outil, appelés éligobiotiques, choisissent leur cible : par exemple, détruire les bactéries résistantes tout en préservant les bactéries du microbiote. De fait, « nous avons prouvé, chez des souris, que grâce à ces éligobiotiques il est possible d'éliminer des staphylocoques dorés porteurs des gènes

de résistance, mais aussi de les empêcher d'acquérir des résistances nouvelles. Une piste thérapeutique aujourd'hui développée par Eligo Bioscience, explique le chercheur. Enfin, toujours grâce à CRISPR-Cas9, nous travaillons également sur l'élimination spécifique des gènes de virulence. »

Beaucoup plus anciens que CRISPR-Cas9, les bactériophages, des virus spécifiques des bactéries, pourraient aussi faire partie de l'arsenal thérapeutique de demain. Pour preuve, « d'une part, ils sont très faciles à obtenir car il y en a dans toutes les eaux usées, d'autre part, certains lysent les bactéries en 10 minutes. Enfin nous avons montré

⚡ **Antigène.** Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

⚡ **Facteur de virulence.** Molécule produite par un agent infectieux et qui contribue à son caractère pathogène.

Benoît Déprez, Nicolas Willand : unité 1177 Inserm/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé

Camille Loch, Alain Baulard : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé/Université Lille 1

Bruno François : CIC 1435 Inserm/Université de Limoges ; unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

David Bikard : UMR 3525 CNRS/Institut Pasteur Paris, Génétique des génomes

🔗 A. R. Baulard et al. *Journal of Biological Chemistry*, 26 juin 2000
doi : 10.1074/jbc.M003744200

🔗 N. Blondiaux et al. *Science*, 16 mars 2017
doi : 10.1126/science.aag1006

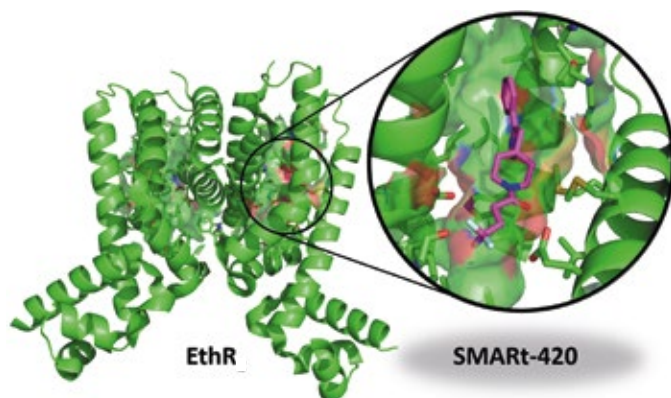
🔗 L. Hua et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 18 mai 2015
doi : 10.1128/AAC.00510-15

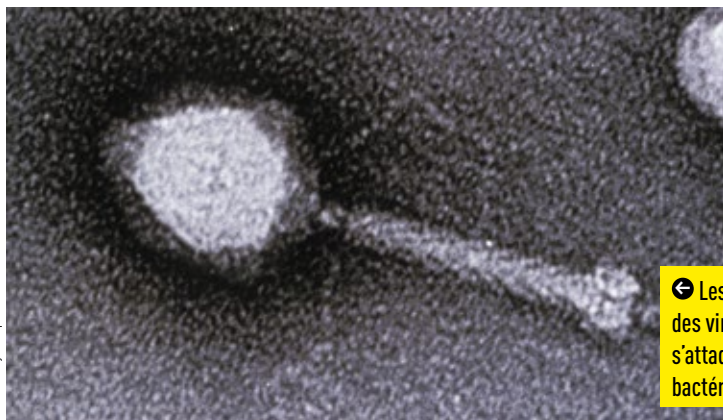
🔗 A. DiGiandomenico et al. *Science Translational Medicine*, 12 novembre 2014 ; doi : 10.1126/scitranslmed.3009655

🔗 D. Skurnik et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 7 janvier 2016 ; doi : 10.1093/jac/dkv448

🔗 D. Bikard et al. *Nature Biotechnology*, 5 octobre 2014
doi : 10.1038/nbt.3043

⬇️ SMART-420 (en rose) se fixe au répresseur EthR (en vert), active ainsi l'éthionamide via l'enzyme EthA et décuple son efficacité.





© Inserm/ Lydia Lapchine

Les bactériophages, des virus qui ne s'attaquent qu'aux bactéries.

qu'ils libèrent beaucoup moins de lipopolysaccharide (LPS) que les antibiotiques, le LPS étant une substance susceptible de provoquer des chocs septiques[❦] », décrit **Jean-Damien Ricard** du laboratoire IAME.

En outre, les traitements à base de bactériophages, ou phagothérapies, ont longtemps été utilisés avant d'être abandonnés au profit des antibiotiques, sauf dans quelques pays comme la Russie et la Géorgie. En revanche, ils n'ont pas bénéficié d'évaluations poussées, d'où l'intérêt de l'essai clinique mené actuellement par Pherecydes Pharma en France, en Belgique et en Suisse chez des grands brûlés. L'objectif : prévenir les infections à *E. coli* et *P. aeruginosa*.

Enfin, de nombreux autres travaux tentent aujourd'hui d'identifier de nouvelles faiblesses chez les bactéries. En la matière, « nous avons identifié, dans *E. coli*, la phosphotransférase (PPTase) comme cible potentielle », indique **Eric Oswald** de l'université Paul-Sabatier de Toulouse. Cette enzyme intervient dans deux mécanismes qui rendent *E. coli* pathogène. « C'est un intermédiaire à la synthèse de la colibactine, une protéine qui induit des cassures dans l'ADN

et donc la survenue de cellules cancéreuses, et des sidérophores, des molécules qui captent le fer au détriment de l'hôte et contribuent ainsi à la virulence d'*E. coli*. Inhiber la PPTase pourrait donc rendre la bactérie doublement inoffensive, complète le chercheur. Par ailleurs, nous étudions des composés qui ciblent spécifiquement des gènes lui permettant de se multiplier chez l'hôte et de

lutter contre ses mécanismes de défense. Une spécificité qui permettrait d'épargner les bactéries commensales. » L'équipe de Frédéric Laurent cherche, quant à elle, à comprendre pourquoi le prophage ROSA-like rend le staphylocoque moins virulent. Un rôle encore mystérieux, mais il semble qu'il empêche la bactérie de capter le fer dont elle a besoin pour sa croissance. Et comprendre plus précisément les mécanismes mis en jeu par ROSA-like pourrait aussi permettre d'identifier de nouvelles cibles.

Mobiliser tous les acteurs

Les pistes pour lutter contre l'antibiorésistance ne manquent pas, mais la partie est loin d'être gagnée tant la capacité des bactéries à rendre coup pour coup est immense. « Encore, rappelons que les bactéries

se développent aussi bien chez l'Homme, que chez les animaux et même dans l'environnement, partout dans le monde, souligne Erick Denamur. *D'où l'importance que les politiques de recherche et de santé en matière de lutte contre l'antibiorésistance se déclinent selon le principe édicté par l'OMS : "un monde, une santé"*

[One world, One health, ndlr]. »

De fait, « le Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens implique l'OMS, mais aussi l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) », précise Marie-Paule Kieny. Adopté en 2015 par l'Assemblée mondiale de la Santé, il défi-

« L'industrie pharmaceutique doit développer des nouveaux traitements et des diagnostics aussi peu coûteux que les antibiotiques »

nit cinq objectifs stratégiques : sensibiliser le personnel de santé, mais aussi le public, à ce problème, renforcer la surveillance et la recherche pour mieux connaître les résistances, multiplier les actions d'assainissement, d'hygiène et de prévention pour réduire l'incidence des infections, optimiser l'usage des traitements notamment en réduisant leur utilisation à des fins non thérapeutiques, et enfin garantir des investissements financiers durables et l'accès de tous aux progrès thérapeutiques. L'enjeu est de taille, mais la mise en œuvre du plan est délicate, notamment au niveau des mesures liées aux animaux. « Par exemple, les États-Unis utilisent massivement les antibiotiques comme facteurs de croissance, rappelle Jean-Yves Madec. Or, pas sûr que l'administration de Donald Trump soit convaincue de l'urgence de s'attaquer à l'antibiorésistance. » Une crainte que partage Marie-Paule Kieny. Cependant, « les acteurs de la santé ne doivent pas attendre que les autres bougent pour agir. Notamment, l'industrie pharmaceutique doit prendre ses responsabilités afin de développer de nouveaux traitements et des diagnostics qui soient aussi peu coûteux que les antibiotiques actuellement disponibles, précise-t-elle. Pour le reste, il s'agira de convaincre les réticents. »

Une démarche qui n'est, néanmoins, plus à faire auprès de la Commission européenne. En 2011, elle a adopté un Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Celui-ci a notamment permis d'accroître la surveillance des résistances au sein de l'Union et de mettre en place en 2012 un vaste programme intitulé *New Drugs for Bad Bugs* (ND4BB), littéralement « de nouveaux médicaments pour de mauvais microbes », doté de 700 millions d'euros. Son objectif est de soutenir les projets collaboratifs privés-publics européens pour relever les défis de l'antibiorésistance, notamment la découverte et le développement de

❦ **Choc septique.** Défaillance du système cardiovasculaire, définie par l'effondrement de la pression artérielle et déclenchée par un agent infectieux

Jean-Damien Ricard : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

Eric Oswald : unité 1220 Inserm/Inra/École nationale vétérinaire/Université Toulouse 3-Paul-Sabatier, Institut de recherche en santé digestive

N. Dufour et al. *Clinical Infectious Diseases*, 1^{er} juin 2017
doi : 10.1093/cid/cix184

P. Martin et al. *PLoS Pathogens*, 11 juillet 2013
doi : 10.1371/journal.ppat.1003437

OMS, Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, 2016

Faire du vieux avec du neuf

Recycler peut aussi signifier innover. Pour preuve, Adnane Remmal de l'université de Fès au Maroc a réussi à doper les antibiotiques grâce à des principes actifs issus des huiles essentielles. Cela force leur pénétration dans les bactéries y compris quand leurs mutations empêchent leur entrée. Ce chercheur a reçu le prix de l'inventeur 2017 de l'Office européen des brevets. Autre exemple d'utilisation de produits connus de longue date, « la Témocilline, abandonnée en France dans les années 1970 au profit d'antibiotiques à spectre plus large, s'avère cibler les entérobactéries tout en protégeant la flore intestinale. De fait, elle vient d'être autorisée à nouveau il y a un an, indique Bruno Fantin de l'hôpital Beaujon à Clichy. Or, d'autres "vieux" antibiotiques pourraient aussi rendre service. Le problème est qu'on ne sait plus très bien à quelles doses les prescrire, ni leurs effets secondaires précis, car dans les années 1970, les études cliniques n'étaient pas aussi poussées. Des études complémentaires sont donc nécessaires. »

nouveaux traitements. C'est dans ce cadre qu'a vu le jour le projet COMBACTE (pour *Combating Bacterial Resistance in Europe*), qui vise à générer des essais cliniques innovants (cf. encadré p. 33).

Cependant, malgré ce plan, le bilan fait en juin montre qu'il subsiste d'énormes différences dans sa déclinaison au niveau des

États membres et donc dans la consommation des antibiotiques et dans les résistances associées. En outre, selon une étude de l'Eurobaromètre ^{❖❖} d'avril 2016, 57 % des Européens ignorent encore que les antibiotiques sont inefficaces contre les virus, et 44 % ne savent pas qu'ils n'ont aucun effet contre le rhume et la grippe. D'où la mise en place d'un nouveau plan qui compte trois lignes directrices : renforcer et coordonner la surveillance des résistances, promouvoir la recherche, le développement et l'innovation, toujours grâce aux partenariats privés-publics, et enfin développer les collaborations internationales. En outre, la Commission européenne a lancé en 2016 une *Joint Action* antibiorésistance, coordonnée par l'Inserm, qui rassemble 44 partenaires institutionnels dans 22 pays. « *Le but est de favoriser la mise en place d'actions concrètes dans tous les pays européens et d'harmoniser au maximum les politiques et les pratiques de lutte contre l'antibiorésistance* », précise Marie-Cécile Ploy, chargée par l'Inserm de cette coordination.

En France, la prise de conscience ne date pas d'aujourd'hui. Et pourtant. Depuis le premier programme « Préservons l'efficacité des antibiotiques » initié en 2001 et la campagne de 2002 « Les antibiotiques, c'est pas automatique », la consommation chez l'Homme n'a pas baissé. C'est pourquoi, en 2014, le Comité interministériel pour la santé (CIS) a été chargé de préparer une feuille de route, qui a été publiée en novembre 2016. Son objectif : diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2018 et réduire les conséquences sanitaires et économiques de l'antibiorésistance. Pour relever ce défi, « *cinq grands axes ont*

été définis, dans la veine des plans mondiaux et européens : communiquer auprès du personnel de santé et du grand public, former au bon usage des antibiotiques, soutenir la recherche et l'innovation, mesurer et surveiller les résistances, et renforcer la coordination entre les ministères et avec les programmes européens et mondiaux », explique Antoine Andremont, qui est chargé, dans ce cadre, de coordonner une revue systématique de la littérature sur les solutions efficaces pour lutter contre l'antibiorésistance dans l'environnement. En outre, la santé animale étant aussi concernée, un deuxième plan Ecoantibio vient d'être lancé. « *En effet, pour que la diminution de l'usage des antibiotiques perdure, il faut notamment proposer des alternatives fiables – anciens antibiotiques réutilisés et huiles essentielles (cf. encadré), probiotiques, transplantation fécale, etc. – et faire évoluer les pratiques, comme par exemple surveiller les élevages pour isoler et ne traiter que l'animal malade*, explique Jean-Yves Madec. *Cela passe par des études scientifiques mais aussi économiques solides afin de s'assurer pour convaincre les éleveurs que, par exemple, les nouvelles technologies pour surveiller un cheptel sont plus rentables que les antibiotiques.* »

Chacun, à son échelle, tente donc d'apporter sa contribution à la lutte contre l'antibiorésistance, ce qui est une bonne chose, car même si son évaluation reste imparfaite dans certaines parties du globe, pour l'OMS, aucun doute possible : « *la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement.* » ■

❖❖ **Eurobaromètre.** Ensemble d'enquêtes d'opinion publique menées par la Commission européenne. En savoir plus : ec.europa.eu

🔗 TNS Opinion & Social, Eurobaromètre spécial 445, *Résistance aux antibiotiques*, avril 2016

Pour en savoir plus

Santé en question

Résistance aux antibiotiques : quelle menace ?

Une conférence citoyenne organisée par l'Inserm avec, à Paris, Florence Brossier, bactériologiste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et Pierre-Régis Burgel, pneumologue à l'hôpital Cochin, et, à Montbéliard, Emmanuel Remond, médecin généraliste à Pont-de-Roide, et un médecin vétérinaire.

12 octobre 2017, 19 h - 20 h 30 - Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e - En duplex avec le Pavillon des sciences de Montbéliard

www.inserm.fr



← L'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance dans l'élevage est un enjeu politique de lutte contre l'antibiorésistance.

© Fotolia