



ANTIBIO

Compte-rendu du Colloque

Résistance aux antibiotiques : une approche intégrée de l'environnement à l'Homme

Les 16 et 17 Mars 2016 Biocitech, Romainville

par

Clarisse Toitot, Adebiotech

Margaret Varkados-Lemarechal

Sommaire

1. Un constat alarmant.....	3
2. Mieux appréhender la résistance aux antibiotiques.....	4
- Microbiotes humain et animal	4
- Eaux et effluents.....	5
- Fermes, élevage et aquaculture.....	5
- Sol	6
3. Quelles alternatives sont en place ?	6
4. Verrous scientifiques, technologiques, économiques, réglementaires :.....	8
5. Propositions et recommandations.....	9
6. Conclusion.....	11

Liste des figures

Figure 1. Répartition en fonction du type d'organisation.	2
Figure 2. Répartition en fonction des champs d'applications.....	2
Figure 3. Schéma de la transmission de l'antibiorésistance de Fernando Baquero et al., Current opinion in biotechnology, 2008.....	4
Figure 4. Les principaux verrous et propositions pour lutter contre l'antibiorésistance.....	12

Adebiotech, Think Tank des biotechnologies, a organisé cet évènement marqué par une forte participation d'industriels (54 %) mais également d'académiques (29 %, dont 13 hospitalo-universitaires sur 42), d'institutionnels (6 %), de pôles et associations (7 %) et de journalistes (4 %) (**Figure 1**).

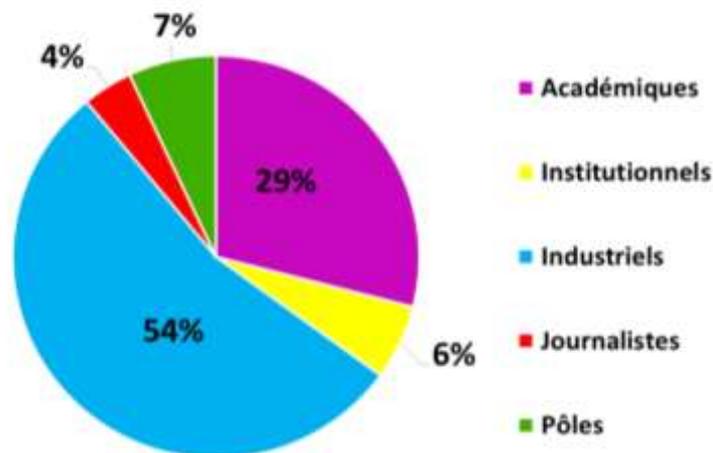


Figure 1. Répartition en fonction du type d'organisation.

Avec pas moins de 170 participants, la représentativité des domaines marque le décloisonnement des champs d'applications et 46 % sont issus du domaine santé humaine, 21% du domaine de l'environnement, 18% issus de la santé animale et enfin 15 % de l'agroalimentaire (**Figure 2**).

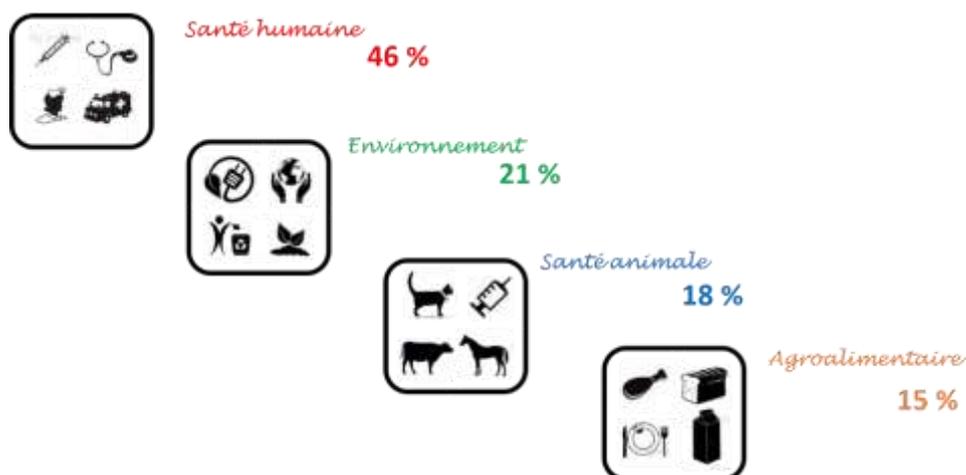


Figure 2. Répartition en fonction des champs d'applications.

L'objectif d'**ANTIBIO** était de rassembler les acteurs (industriels, institutionnels et académiques), de décloisonner, de poser une réflexion sur la situation de ce secteur dans le but d'initier des collaborations. Durant deux journées, les experts ont dressé un état des lieux de l'antibiorésistance dans l'environnement afin d'identifier des points clés d'actions concrètes à proposer.

Les intervenants des tables rondes ont voulu réfléchir à comment contrer l'expansion de la résistance par des approches novatrices sans idées préconçues résolument transdisciplinaires.

Ce colloque a été marqué par 6 tables rondes exceptionnelles afin d'ouvrir des débats constructifs pour proposer des solutions pour réduire la résistance aux antibiotiques et articulé en cinq sessions :

Session 1 - Origines et dissémination de la résistance

Session 2 - Vecteurs et transmission de l'antibiorésistance

Session 3 - Nouveaux antibiotiques : nouvelles stratégies de recherche, enjeux économiques et politiques

Session 4 - Apport des outils diagnostics dans la gestion de l'antibiorésistance dans l'environnement, perspectives futures

Session 5 - Alternatives innovantes pour lutter contre l'antibiorésistance.

L'ensemble des discussions a été animé par 28 interventions et 18 posters dont 10 ont été retenus pour une session orale « Flash posters ».

A travers la conférence introductive de **Jean CARLET (WAAAR ; World Alliance Against Antibiotic Resistance)** et la conférence plénière d'**Antoine ANDREMONT (Hôpital Bichat-Claude Bernard)**, la mise en avant de perspectives et les enjeux de **Gilles PIPIEN (MEEM ; Ministère de l'environnement, de l'Energie et de la Mer)**, le ton de ce colloque a pris toute sa dimension. La résistance aux antibiotiques, un problème de santé alarmant et préoccupant qui impose dès aujourd'hui des actions concrètes.

1. Un constat alarmant

Avec 158 000 cas d'infections à bactéries multi-résistantes par an et 12 500 décès en France la résistance aux antibiotiques est très préoccupante. La consommation française d'antibiotiques s'élève à 71 millions d'euros. Le coût de l'antibiothérapie est conséquent : 25000 décès en Europe, 23000 aux USA, 700000 dans le monde. L'effort des hospitalo-universitaires est considérable pour lutter contre ce fléau et au sein du milieu hospitalier des actions concrètes sont déjà en pratiques. La dimension de transmission de la résistance aux antibiotiques (patients, médecins, visiteurs) est reconnue. Or pour diminuer ces chiffres, la solution serait : une identification concrète de cette résistance, ses sources, ses réservoirs. **Identifier et rassembler les connaissances des experts académiques, institutions et industriels et la mise en place d'actions d'ordre techniques et scientifiques, réglementaires, économiques, sociétales.**

2. Mieux appréhender la résistance aux antibiotiques

Si la résistance aux antibiotiques est inéluctable son augmentation et sa diffusion ne l'est pas.

L'identification des chaînes de transmission serait également une avancée majeure d'une importance particulière pour la **détection des réservoirs** cachés possibles. Il est apparu très clairement lors du colloque que la résistance aux antibiotiques et sa diffusion sont d'origines très diverses et que l'environnement joue un rôle fondamental. Il peut véhiculer des bactéries résistantes dans les milieux et les **transferts de gènes de résistance** peuvent se produire de **l'environnement à l'animal** (sauvage et, surtout, domestique) et **l'Homme** et vice versa (**Figure 3**).

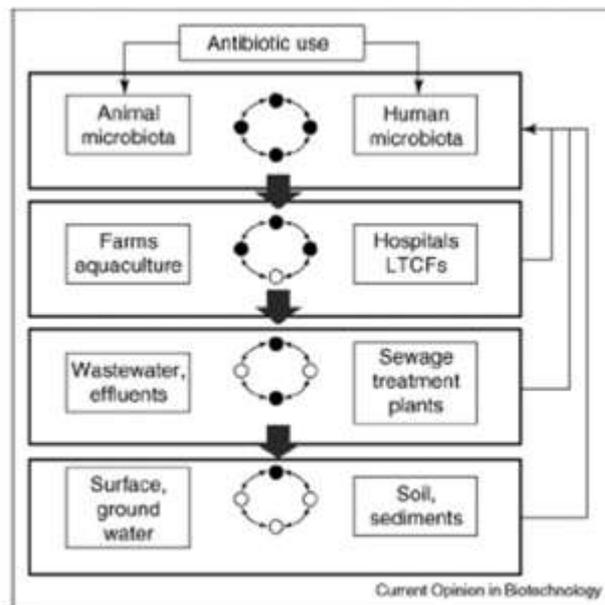


Figure 3. Schéma de la transmission de l'antibiorésistance de Fernando Baquero et al., Current opinion in biotechnology, 2008.

Tous les réservoirs de bactéries résistantes sont liés entre eux et certaines voies de transmission inter et intra espèces de la résistance aux antimicrobiens ont été particulièrement mis en évidence, soit quatre niveaux d'interactions:

- Microbiotes humain et animal
- Fermes, élevage et aquaculture
- Eaux et effluents
- Sol.

La diffusion de l'antibiorésistance n'a pas été abordée lors de colloque mais n'est pas à négliger.

- Microbiotes humain et animal

Le principal réservoir de bactéries résistantes aux antibiotiques est l'intestin de l'Homme et des animaux, en particulier chez les sujets sous traitements antibiotiques. Comprendre le rôle du portage des matières fécales, par exemple, pourrait être un élément clé pour maîtriser l'augmentation du nombre de souches de bactéries résistantes.

L'hôpital est un lieu avec un haut niveau d'interactions humaines donc des transmissions invisibles complexes directes ou indirectes (environnement ; entre patients, personnel de soin et patients). Alors la notion de super « spreaders » prend toute sa dimension.

- Etude sur 18 semaines à l'hôpital de Berk : Expérimentation unique. Existence d'une transmission de SARM dans une communauté au sein de l'hôpital.

- Eaux et effluents

L'eau, l'environnement et les aliments contaminés par des bactéries résistantes peuvent contribuer à la propagation de ces bactéries transmissibles à l'Homme ou aux animaux et font par conséquent l'objet d'une surveillance accrue.

Les stations d'épuration possédant une étape de traitement biologique associent densité cellulaire bactérienne élevée, résidus antibiotiques et bactéries résistantes provenant des eaux usées. Les transferts horizontaux de gènes de résistance aux antibiotiques étant un volet à ne pas négliger pour la maîtrise de la propagation des caractères d'antibiorésistance. Il en est de même pour les paramètres environnementaux influant sur la stabilité et le transfert d'un élément génétique modèle (plasmide pB10) étudiés pour les procédés conventionnels de traitement biologique. Les résultats ont démontré que l'aération et les actions mécaniques de mélange étaient des paramètres clés qui limitaient le transfert horizontal de gènes de résistance aux antibiotiques alors que des concentrations sub-inhibitrices en antibiotiques pouvaient participer à la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques, notamment en milieu fixé ou statique (biofilms, sédiments).

Le problème de l'antibiorésistance est détecté dans les effluents urbains depuis 10 ans. La station d'épuration est faite pour éliminer les pollutions carbonées, pas l'élimination d'antibiotiques. Il y a donc grande nécessité d'agir vite.

- Fermes, élevage et aquaculture

Les normes drastiques pour l'utilisation d'animaux dans l'industrie agroalimentaire a entraîné une vente et une **surconsommation d'antibiotiques** (700 tonnes par an en santé vétérinaire en France). En médecine vétérinaire, un constat est saisissant : 1 veau sur 3, sans être malade, possède une bactérie résistante.

- La résistance à la colistine est importante alors que la colistine est non utilisée en santé humaine. Elle est transmise du cochon à l'homme et ceci est démontré par l'utilisation importante de colistine/néomycine/florfenicol/kitasamycine) dans les élevages de cochons.
- La colistine: plasmide mcr-1, plasmide trouvé chez le poulet, transmission importée en France par échanges commerciaux.

Il a été démontré que différents types de transmission de résistance existaient :

- Transmission verticale du jeune vers la mère (poulets, vaches, souris).
- Transmission de résistance verticale à grande échelle (dissémination au sein d'un cheptel, ferme et tous les animaux constituant cette ferme).
- Transmission inter animal par voie de contact : reproduction taureau /vache.

Le fumier des animaux contient des bactéries résistantes, des gènes de résistance des plasmides et parfois des antibiotiques et leurs métabolites. Quand ils sont répartis sur le terrain, ces

différents contaminants peuvent polluer les sols ou l'eau de l'environnement. On observe **des résistances croisées**, à savoir, des bactéries résistantes également à des pesticides, à des métaux lourds, aux biocides.

- Sol

Dans un environnement souillé de résidus d'antibiotiques, donc à des niveaux sous-létaux pour la bactérie, les produits qui abaissent la concentration minimale d'inhibition (MIC) font de l'antibiotique un facteur de sélection plus fort qu'il n'aurait été à de faibles concentrations. Par exemple, en présence des herbicides agricoles, une concentration donnée d'un antibiotique peut donc s'avérer assez élevée pour permettre l'émergence de résistances. Des résultats révèlent que les herbicides ont un effet marqué sur l'efficacité des antibiotiques, modifiant dans un sens ou dans l'autre leur concentration minimale d'inhibition (MIC). On peut citer le cas du **glyphosate** dont le risque est moindre pour l'alimentation (contaminée plus ou moins par des herbicides) et dont les concentrations semblent être insuffisantes pour modifier la sensibilité de la flore intestinale aux antibiotiques. Toutefois, les chercheurs n'excluent pas un effet additif des diverses substances ingérées.

L'environnement, la santé humaine et animale, l'agroalimentaire, sont en grand péril et de nombreux leviers techniques, scientifiques, réglementaires, économiques et sociaux restent à lever.

3. Quelles alternatives sont en place ?

Des questions subsistent : Faut-il trouver de nouveaux antibiotiques ou alors innover et améliorer les actuels ?

Prévention

- Des actions sont attendues pour **renforcer** les mesures d'hygiène, la surveillance des consommations et la dissémination inutile d'antibiotiques (santé, élevage), la carence de contrôle des effluents contenant des facteurs d'antibiorésistance.

Surveillance

- De nombreuses études font état de la présence de bactéries résistantes, de gènes de résistance ou d'antibiotiques dans l'environnement, mais l'impact réel sur la santé animale ou humaine a besoin d'une évaluation plus approfondie des risques. Les efforts visant à réduire les infections nosocomiales épidémiques tournent en grande partie autour de la prévention de la transmission de personne à personne et l'identification des événements de transmission. Ceux-ci incluent l'identification des contacts avec une personne infectée ou colonisée par un agent pathogène et nécessite d'être aussi précis que possible dans l'identification des chemins de l'agent pathogène entre-personnes. La **surveillance** active sert à mesurer l'impact de mesures appliquées pour diminuer la résistance aux antibiotiques chez un groupe bactérien donné (incitation pour diminuer la consommation des antibiotiques, mesures d'hygiène pour diminuer la transmission des bactéries résistantes). Cas de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). Dès la commercialisation (1961) de la méticilline (pénicilline anti staphylococcique) des

souches de SARM ont été identifiées. Dans les hôpitaux de l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, le taux de SARM est passé de 39,4 % en 1993 à 13,6 % en 2011 (baisse de 75 %). Ces baisses sont liées à des mesures de contrôle de la dissémination des SARM.

Des solutions innovantes telles que :

- Etude du potentiel de 6 000 souches de déinocoques pour la production de nouveaux antibiotiques ciblant les germes hospitaliers résistants responsables d'infections nosocomiales
- Utilisation du système CRISPR / Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) et de phages (capsides de phages) pour développer une nouvelle génération d'antimicrobiens
- Etude des bactériocines
- Etudes et optimisation d'enzymes :
 - La modélisation et la mise au point d'inhibiteurs de β -lactamases
 - Optimisation des β -lactamines pour le traitement des infections à Mycobactéries en associant l'antibiotique à un inhibiteur de β -lactamases efficace
- Développement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) dans le diagnostic de l'antibiorésistance
- Décentralisation du diagnostic microbiologique et développement des tests "Point of Care"
- Etude et production de vaccins qui préviennent les infections visant à réduire la nécessité d'utiliser des antibiotiques
- Développement des thérapies des phages¹, des anticorps, des protecteurs microbiome (transplantation fécales), produits antivirulence et probiotiques, seul ou avec des antibiotiques pour prévenir les infections ou mieux les traiter, ce qui limite l'émergence et diffusion de la résistance

Plan d'actions et organisations en passe d'efforts pour lutter contre ce fléau :

- Le Ministère de la santé a mis en place un groupe de travail (regroupant environ 120 personnes) adhérentes entre autre de la WAAAR (World Alliance Against Antibiotic Resistance) dont le but est de réaliser 3 plans successifs.
 - campagne 2001-2005 « l'antibiotique c'est pas automatique »
 - 2011-2016 Plan National d'alerte avec objectif de diminution de 25% en 5 ans non atteint
- ONERBA (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques) crée en 1998 en France.

¹ Utilisation d'un bactériophage : un prédateur naturel des bactéries inoffensifs pour les cellules eucaryotes mais spécifiques des procaryotes. Une approche qui intéresse les hôpitaux militaires et civils en échec thérapeutique et les associations de patients.

- Alliance BEAM (Biopharmaceutical companies from Europe innovating in Anti Microbial resistance research). Permet d'aider à améliorer le réglementaire, l'investissement et l'environnement commercial en Europe pour la recherche, le développement, l'approbation et la viabilité commerciale de nouveaux produits qui combattent la résistance aux antibiotiques.
- Mise en place de SNO (Service Nationaux d'Observation). Observer, expérimenter, comprendre, modéliser sur le long terme. Action Nationale pour l'observation et création de banques de données.
- PROPIAS 2015 (Programme National d'actions de prévention des infections associées aux soins) qui est consacré à l'hygiène et la prévention de l'infection associée aux soins, et la lutte contre l'antibiorésistance, par lutte contre la transmission croisée.
- Plan Eco-vétérinaire : objectif de diminuer de 25% la consommation d'antibiotiques en 5 ans, atteint en 2 ans.

L'action interministérielle qui est en train de se mettre en place sera poursuivie par **Christian Brun-Buisson (AP-HP, délégué à l'antibiorésistance auprès de la Direction Générale de la Santé)**.

4. Verrous scientifiques, technologiques, économiques, réglementaires :

1. **Réglementation** à revoir en Europe et dans le monde en vue d'une harmonisation
2. Validation des seuils de concentration et des méthodes
3. Problèmes de propriété intellectuelle pour monter des **collaborations** avec les industriels
4. Divergence d'appréciation sur le brevetage et la publication
5. **Investissement** insuffisant par les organismes financiers et investisseurs
6. Difficulté **d'évaluer le risque** pour la santé humaine de la dissémination de bactéries antibiorésistantes dans l'environnement pour la santé humaine
7. Difficulté de déterminer **le rôle des concentrations subinhibitrices** et action de transfert
8. Prise en compte insuffisante des **aspects économiques** des mesures

5. Propositions et recommandations

Les secteurs d'applications représentés (**Figure 3**) étaient le reflet de leur intérêt pour la problématique de la multirésistance aux antibiotiques : santé humaine et animale, diagnostics, alimentation et environnement.

Tous les participants ont été unanimes quant à l'importance d'une approche multidisciplinaire. Le concept « **One Health Approach** » soit « une seule santé » est mis en exergue et s'appuie sur une action coordonnée dans les domaines de la santé, de l'environnement, de l'agriculture et de l'élevage avec l'intervention des Ministres de la Santé et de l'Agriculture des pays de l'UE pour inciter les états membres à agir.

L'association d'hydrogéologues, des modélisateurs, des mathématiciens, des microbiologistes cliniques et environnementaux (santé humaine et animale), les sciences juridiques – humaines – sociales, des secteurs académiques et industriels est nécessaire. De plus, il a été proposé dans ce sens de cultiver des doubles formations (université, écoles d'ingénieurs) pour faire avancer des travaux interdisciplinaires en y incluant même les sciences humaines.

Pour assurer cette continuité, il faudra une **approche interministérielle** (Santé /Environnement/Industrie). Ainsi,

- Créer un **Plan National interdisciplinaire de recherche** (médecins-écologues-vétérinaires-administration) pendant 5 ans avec budgets regroupés et un travail sur le comportement de la société.
- Reconnaître en 2016 la lutte contre l'antibiorésistance comme **Grande Cause Nationale**
- En Novembre 2016 le Ministère veut organiser un colloque sur « antibiotiques et résistances » avec une plateforme interministérielle comme aux USA (défense-agriculture et agence fédérale de l'environnement).
- Le Ministère de l'Ecologie et du développement durable avait comme feuille de route pour 2015, issue de la conférence environnementale 2014, de surveiller et de réduire les risques de santé sanitaires liés à l'état des milieux, de la faune et de la flore.

L'excellence scientifique (recherche et innovations) de la France a été prouvée lors de colloque par ses intervenants et un soutien est indispensable pour **assurer la pérennité de la Recherche et du Développement**. Ainsi, il a été proposé d' :

- Améliorer la visibilité des acteurs de recherche publics et privés, en France et dans des collaborations internationales.
- Organiser et mobiliser l'ensemble des moyens disponibles de la recherche jusqu'aux soins, faciliter les synergies, y compris avec le privé, stimuler la compétition et augmenter l'efficacité, en limitant les redondances entre les projets de recherche, créer une porte d'entrée unique pour l'accès à des modèles spécifiques, et au réseau clinique pour les industriels.
- **Encourager la recherche** autour des vieux antibiotiques et nouveaux antibiotiques²

² Passage de 18 entreprises impliquées dans la recherche sur les antibiotiques en 1990 à 4 en 2010.

- Améliorer le réglementaire, l'investissement et l'environnement commercial en Europe pour la recherche, le développement, l'approbation et la viabilité commerciale de nouveaux produits qui combattent la résistance aux antibiotiques.
- Garantir la participation financière de la France aux actions européennes, en particulier.
- Mettre en place une **politique proactive de co-financements publics-privés** qui soutiennent le développement de nouveaux produits ou solutions techniques.

Il est impératif de faire **prendre conscience** de ce problème et d'**alerter** la population (hygiène hospitalière, pharmaciens, médecins, patients, éleveurs, vétérinaires). La surveillance de l'antibiorésistance qui doit être une priorité pour la santé humaine et animale dans le monde est inégale. (Bonne surveillance aux USA et Europe mais absence de surveillance en Asie-Afrique, Amérique Latine).

Dans ce sens, des directives et *guides lines* doivent émerger au plus vite. Les participants s'accordent sur le fait qu'il ne faut pas s'arrêter aux études dans les hôpitaux/cliniques mais élargir les champs d'actions, aux villes, campagnes, élevages, voyageurs, etc.

- Soutenir les actions citoyennes et professionnelles en faveur de la préservation des antibiotiques
- Sensibiliser les publics sur l'usage raisonné des désinfectants et des biocides
- Inclure l'antibiorésistance dans l'ensemble des programmes éducatifs

Ces actions ne pourront s'établir que si les ministères :

- Editent et harmonisent des recommandations nationales sur l'antibiothérapie
- Mettent à la disposition des prescripteurs un « pack communication » composé d'une charte d'engagement publique sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescriptions d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance
- Soutiennent l'engagement des acteurs français dans les programmes/consortiums internationaux, particulièrement dans le cadre des priorités européennes HORIZON 2020

6. Conclusion

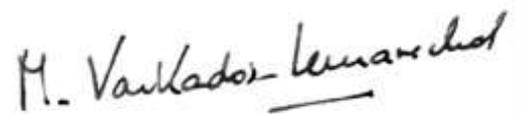
L'utilisation massive et l'utilisation abusive des antibiotiques jouent un rôle majeur dans la résistance et doit être **MAITRISÉE**. L'évaluation de la qualité microbienne dans l'environnement de l'eau, y compris la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques et leurs gènes correspondants, sera l'un des principaux défis des prochaines décennies. Une pluridisciplinarité dans les actions à entreprendre est impérative. L'étude du réservoir génétique des gènes de résistance aux antibiotiques et les choix des antibiotiques à sélectionner sont primordiaux.

Les nouvelles approches alternatives doivent accompagner l'utilisation des antibiotiques plutôt que de les remplacer en adéquation avec une **réglementation en vigueur et une politique de financement adaptée**. Les participants sont unanimes quant à revoir la réglementation en Europe et dans le monde en vue d'une harmonisation. L'implication de l'ensemble de la population (académiques, institutionnels, industriels et société) est la seule clé pour lutter et diminuer la résistance des bactéries aux antibiotiques. L'antibiorésistance, devenue ces dernières années l'ennemi public numéro 1, a besoin du dynamisme des recherches en France et d'un renforcement **des actions collectives et pluridisciplinaires** pour une meilleure efficacité (**Figure 4**).

Bien que non débattu durant ce colloque, les aspects de la diffusion de l'antibiorésistance dans l'air ne doit pas être négligée et être approfondi pour l'agroalimentaire et en pisciculture.

Adebiotech a servi de catalyseur et de lieu indépendant de débats et de propositions pour l'ensemble des acteurs concernés par cette thématique. Suite à une enquête Perspectives/Attentes la quasi-totalité des participants (98%) souhaitent poursuivre ce travail pour construire des solutions opérationnelles (Enquête Adebiotech).

Clarisse Toitot, Responsable Scientifique, Adebiotech **Margaret Varkados-Lemarechal**



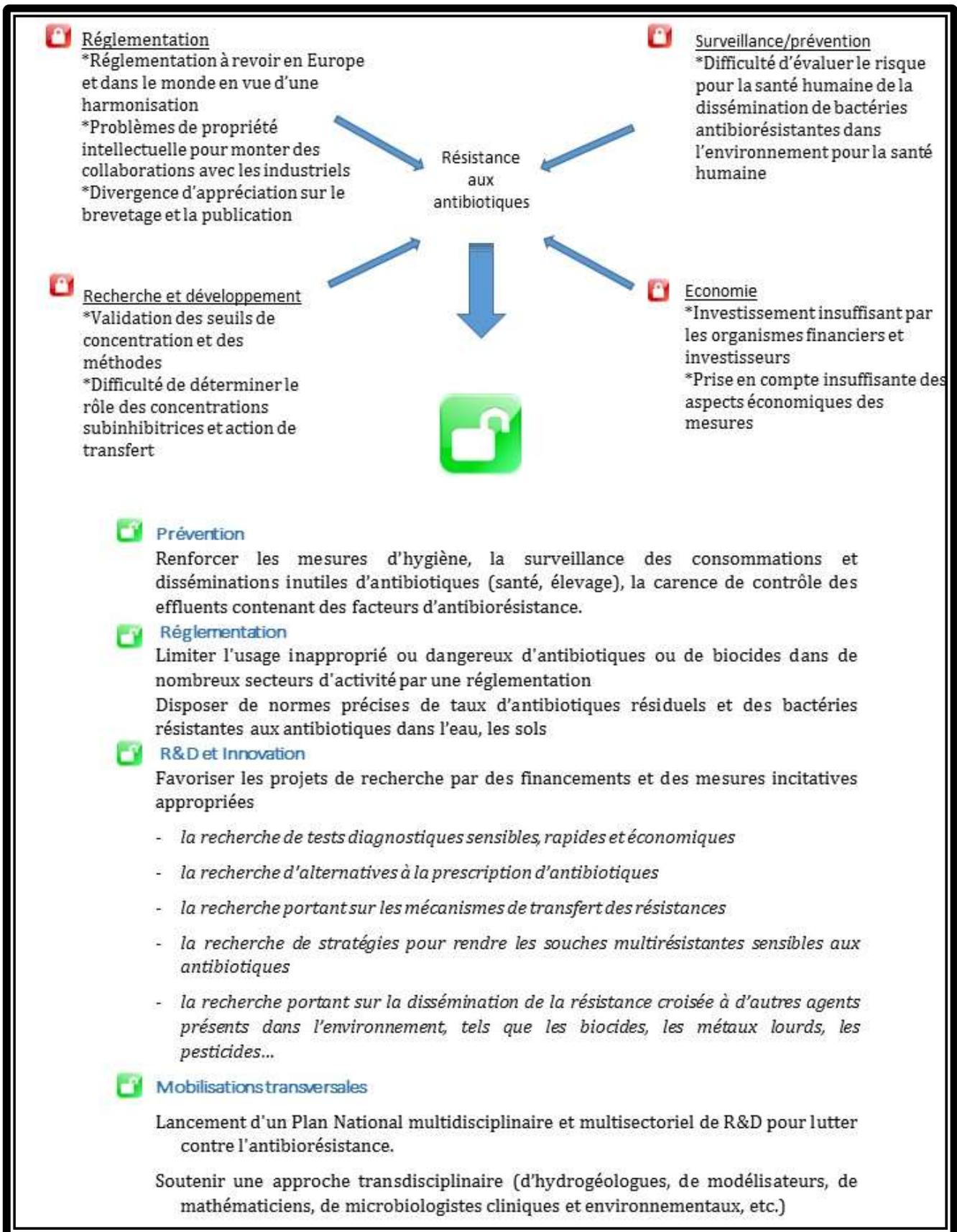


Figure 4. Les principaux verrous et propositions pour lutter contre l'antibiorésistance.