



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

« Antibiorésistance et société »

Séance thématique penta-académique

Académie d'Agriculture de France, Académie Nationale de Chirurgie Dentaire, Académie nationale de médecine, Académie nationale de Pharmacie, Académie Vétérinaire de France

Sous **le Haut-Patronage** de Madame la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès BUZYN
Sous **le Haut-Patronage** de Monsieur le Ministre de l'Agriculture et de l'Alimentation, Stéphane TRAVERT

Mercredi 13 juin 2018 à 9h00

Compte rendu

Matinée

- Accueil à partir de 8h30
- 9h15-9h30 : **Ouverture par Claude MONNERET**, Directeur de recherche émérite à l'Institut Curie, Président Honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie
- 9h30-9h45 : **Introduction par François BRICAIRE**, Académie nationale de médecine

L'antibiorésistance est liée à la pression de sélection et est mise en place par les bactéries pour survivre ; ce phénomène tend cependant à diminuer dans la mouvance écologique qui prône l'absence de traitement. La mauvaise utilisation des antibiotiques (prescriptions médicales inadaptées, pression du public ou utilisation importante d'antibiotiques par les éleveurs) facilite cette pression de sélection et la survenue d'antibiorésistance. L'antibiorésistance est un phénomène mondial, qui favorise le développement de bactéries multirésistantes (BMR), en particulier les entérobactéries. La notion que ces BMR seraient moins virulentes n'est pas confirmée, et une infection à BMR pose des problèmes thérapeutiques avec la difficulté du choix de l'antibiothérapie adaptée. Il existe plusieurs moyens pour lutter contre l'antibiorésistance : des mesures d'hygiène, la mise à disposition de nouveaux antibiotiques, peu nombreux, la réduction des durées de traitement, des nouvelles techniques thérapeutiques comme l'utilisation de phages, des nouvelles techniques diagnostiques pour différencier une infection bactérienne justifiant une antibiothérapie et une infection virale, la prévention par la vaccination et enfin la lutte contre les contrefaçons avec des antibiotiques partiellement efficaces. C'est le rôle et le travail des Académies d'analyser le phénomène et d'exprimer un certain nombre de messages pour lutter contre l'antibiorésistance.

1^{ÈRE} SESSION

Modérateurs : Arlette LAVAL (AAF) et Michel POMPIGNOLI (ANCD)

- 9h45-10h45 : **Les infections humaines**
 - 9h45-10h15 *Du refus de la vaccination à l'antibiothérapie inadaptée*

« La vaccination, un recours contre la résistance aux antibiotiques ? »

Pr Yves BUISSON, Microbiologie et médecine tropicale, membre de l'Académie nationale de médecine

« Mieux vaut prévenir que guérir ». Cet aphorisme médical, si souvent détourné, s'applique d'abord à la vaccination qui, en supprimant la mortalité, la morbidité, les coûts directs et indirects dus aux infections évitables, s'est imposée comme le plus

grand succès de santé publique du XX^{ème} siècle. Un nouveau défi pour la vaccinologie est, aujourd'hui, de limiter la consommation des antibiotiques et de lever ainsi la pression de sélection qu'ils exercent sur les bactéries résistantes. En effet, la prévention vaccinale peut réduire l'utilisation des antibiotiques par trois mécanismes : (i) en diminuant l'incidence de certaines maladies bactériennes (coqueluche, pneumonies, méningites), (ii) en empêchant le portage et la propagation de bactéries résistantes et (iii) en évitant l'usage inapproprié des antibiotiques dans les infections virales comme la grippe.

C'est d'abord l'introduction du vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b au début des années 1990 qui a entraîné la quasi-disparition des méningites et la diminution rapide des pneumonies et des épiglottites chez le jeune enfant alors que cette bactérie devenait résistante à l'ampicilline. C'est ensuite la vaccination contre les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, rendue accessible aux enfants de moins de deux ans par l'introduction, en 2003, du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent, puis 13-valent à partir de 2010, qui a fait décroître l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoque, surtout dans cette tranche d'âge. De plus, cette vaccination a réduit la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline parmi les souches invasives et parmi les souches de portage rhinopharyngé. Toutefois, cette immunité de groupe favorise le remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes potentiellement résistants aux antibiotiques, ce qui impose de maintenir une surveillance continue. Les vaccins antiviraux (en particulier contre la grippe et contre la rougeole) peuvent aussi contribuer à réduire la résistance aux antibiotiques en diminuant la fréquence des prescriptions dans les infections respiratoires aiguës et les surinfections bactériennes.

Encore balbutiante, la prévention vaccinale de l'antibiorésistance doit s'appuyer sur une meilleure observance des calendriers de vaccination recommandés, tant chez le jeune enfant que chez les personnes âgées, et par une surveillance continue des résistances émergentes parmi les agents pathogènes ciblés par la vaccination. Elle ouvre aussi un vaste champ de recherche pour prévenir les infections à bactéries multirésistantes qui risquent de conduire à de véritables impasses thérapeutiques telles que *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistants, entérobactéries productrices de carbapénémase, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*... Au-delà de la conception et de l'élaboration de nouveaux vaccins, des stratégies spécifiques devront être développées à partir de modèles mathématiques intégrant les effets directs et indirects de chaque vaccin sur les résistances bactériennes ciblées et le ratio coût-efficacité de chaque programme de vaccination.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Olivier DEBAERE, Ministère de l'Agriculture, (C) remercie pour cet exposé très clair. La vaccination animale est également un levier efficace contre l'antibiorésistance en médecine vétérinaire, ce qui est le sens de « One Health, une seule santé ».

(Q) quelle est la durée optimale d'une antibiothérapie pour avoir une efficacité maximale ?

(R) : *beaucoup de durées ont été déterminées de façon empirique. La diminution de durée de traitement est d'autant plus facile que les antibiotiques à disposition sont de plus en plus efficaces. L'absence de rechute doit être vérifiée de façon statistique.*

- 10h15-10h45 **Antibiothérapie et maladies parodontales**

« Le microbiote buccal »

présentation réalisée par le Pr Philippe BOUCHARD pour le Pr Martine BONNAURE-MALLET, PU-PH, U-1241 INSERM ; U-1341 Inra ; Université de Rennes 1, empêchée

Moins étudié que le microbiote intestinal, le microbiote buccal est l'une des communautés microbiennes les plus diverses de l'organisme. Sept cents espèces de bactéries ont été identifiées dans la cavité buccale ; elles colonisent les surfaces dures des dents et les tissus mous de la muqueuse buccale avec plusieurs niches écologiques. Bien qu'il existe des différences substantielles dans la diversité bactérienne du microbiote buccal entre les personnes en bonne santé, elle reste relativement constante pour toute personne au fil du temps lorsque cette personne reste en bonne santé. Comme pour les autres sites dans lesquels le microbiote humain a été étudié, il est observé des modifications de la diversité bactérienne, de la fréquence et du nombre de bactéries dans la cavité buccale dans un certain nombre d'états pathologiques chroniques telles que les pathologies rénales, certains cancers, les maladies cardiovasculaires (Velsko et coll., 2015 ; Fak et coll., 2015). Chez l'adulte, plusieurs maladies métaboliques (Acharya et coll., 2017) ont été également associées à des modifications dans les compositions bactériennes buccales.

Le microbiote buccal possède plusieurs fonctions telles que : participer à la digestion des aliments et à la nutrition, prévenir l'invasion, la colonisation et la croissance des agents pathogènes, réguler le système cardiovasculaire, soutenir les systèmes de défense de l'hôte, fournir un potentiel métabolique, en générant de l'énergie, en régulant le métabolisme et en contrôlant le stockage des graisses. Son équilibre reste néanmoins fragile. La rupture de cet équilibre, ou dysbiose, est responsable au niveau de la cavité buccale des pathologies infectieuses dentaires et parodontales (caries, gingivite et parodontite) (Meuric et coll., 2017). L'une des particularités des microbiotes de la cavité buccale réside dans leur organisation : soit sous forme planctonique, soit sous forme de biofilm (ou plaque dentaire). Si les bactéries planctoniques sont rapidement dégluties, le biofilm évolue dans le temps avec une modification d'architecture et de composition, notamment l'acquisition de bactéries résistantes aux antibiotiques et aux antiseptiques. En raison de nombreux facteurs et comme pour tous les biofilms, les antibiotiques ont une efficacité réduite (Olsen, 2015).

Références :

- Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Zheng D, Aukhil I, Lucas AR, et al. Periodontal pathogens invade gingiva and aortic adventitia and elicit inflammasome activation in $\alpha\beta6$ integrin-deficient mice. *Infect Immun*. 2015;83: 4582–4593. doi:10.1128/IAI.01077-15
- Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243: 573–578. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.097
- Acharya A, Chan Y, Kheir S, Jin LJ, Watt RM, Mattheos N. Salivary microbiome in non-oral disease: A summary of evidence and commentary. *Arch Oral Biol*. 2017;83: 169–173. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.07.019
- Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 May;34(5):877-86. doi: 10.1007/s10096-015-2323-z.
- Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, Acuna-Amador L, Martin B, Fong SB, Barloy-Hubler F, Bonnaure-Mallet M. Signature of microbial dysbiosis in periodontitis. *Appl Environ Microbiol*. 2017.

« **Maladies parodontales et manifestations pathologiques à distance** »

Pr Philippe BOUCHARD, Service d'Odontologie, Hôpital Rothschild, AP-HP, membre de l'Académie nationale de Chirurgie Dentaire

Alors que la carie dentaire est connue de tous, les maladies parodontales demeurent encore relativement méconnues, non seulement du grand public mais aussi de la communauté médicale. Les raisons sont essentiellement historiques, les maladies parodontales n'ayant fait l'objet de définitions précises qu'au milieu du siècle dernier, bien après celles des lésions carieuses. De plus, la carie dentaire est assez facile à identifier cliniquement, tandis que les maladies parodontales exigent une compétence diagnostic et une approche clinique spécifique.

Les maladies parodontales comprennent deux grands types de maladies : les gingivites et les parodontites. Les gingivites sont une inflammation superficielle de la gencive, tandis que les parodontites sont des maladies inflammatoires chroniques des tissus de soutien de la dent engendrées par un microbiote parodontal dysbiotique. En l'absence de traitement, les parodontites entraînent une inflammation chronique bas grade et aboutissent à la perte des dents.

Il a été clairement démontré qu'un certain nombre d'affections étaient depuis longtemps susceptibles d'aggraver la sévérité des parodontites. Par exemple, les diabètes, les cancers ou certaines maladies rares telles que le syndrome de Papillon-Lefèvre ou le syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes (LAD) facilitent la progression des parodontites. Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur le caractère bidirectionnel de l'association maladies parodontales/autres maladies en partant de l'hypothèse de travail suivante : les parodontites sont-elles susceptibles d'impacter négativement le cours d'autres maladies, telles que les diabètes, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, la polyarthrite rhumatoïde, l'obésité, etc... Aujourd'hui, l'association avec les maladies cardiovasculaires est clairement mise en évidence mais l'effet du traitement des parodontites sur la survenue d'événements cardiovasculaires reste à démontrer. Des essais cliniques sont actuellement en cours en France, ainsi que des travaux fondamentaux visant à mieux appréhender les hypothèses mécanistiques.

Références :

- Bouchard et al. Parodontologie et Dentisterie Implantaire. Volume 1, 682 p. Lavoisier ed. 2015
- Kassebaum et al. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Metaregression *J Dent Res* 2014
- Lockart et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366:1809-1820.
- Vedin O, Hagström E, Östlund O, Avezum A, Budaj A, Flather MD, Harrington RA, Koenig W, Soffer J, Siegbahn A, Steg PG, Stewart RAH, Wallentin L, White HD, Held C; STABILITY Investigators. Associations between tooth loss and prognostic biomarkers and the risk for cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 15;245:271-276.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Jean-Michel GUILLON (Q) : le microbiote buccal et le microbiote intestinal ont-ils les mêmes systèmes de défenses immunitaires ?
(R) : *oui les systèmes immunitaires sont sensiblement les mêmes, la particularité du microbiote buccal est anatomique avec une organisation en biofilm.*

François BRICAIRE (Q) : devant une fièvre inexpiquée, un syndrome inflammatoire isolé où le foyer dentaire est recherché, son extraction est-elle toujours nécessaire ?
(R) : *les pratiques ont évolué. Avant 1925, devant une infection focale, l'extraction des dents était la pratique. Puis jusqu'en 1954, un éditorial du JAMA a indiqué qu'il fallait arrêter d'édenter les patients. Jusqu'en 1989, aucune recherche sur les liens avec d'autres pathologies. Plus récemment, les liens entre état buccodentaire et certaines pathologies telles que l'infarctus ont fait l'objet de recherche.*

Michel POMPIGNOLI (Q) : un vaccin contre *porphyromonas gingivalis* peut-il être envisagé ?
(R) : *il y a d'autres causes à la dysbiose qu'un vaccin ne prévient pas.*

- 11h15-11h45 : Les animaux de compagnie

« Antibiotiques en dermatologie : de l'usage rationnel au respect du concept "One Health" »

Dr Éric GUAGUÈRE, DV, DESV D, Dip ECVD, Spécialiste en dermatologie vétérinaire, Membre titulaire de l'Académie Vétérinaire de France

Dr Jean-François ROUSSELOT, Président de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie, Membre titulaire de l'Académie Vétérinaire de France

Le plan Ecoantibio 1 (2012-2017) conçu par le Ministère de l'Agriculture en lien avec son agence scientifique l'Anses et les organisations professionnelles vétérinaires vient de s'achever avec succès puisque l'objectif principal de diminuer la consommation en antibiotiques de plus de 25 % en cinq ans a été réalisé. Les vétérinaires praticiens ont également contribué à la réussite de ce premier plan en envisageant sous un angle rationnel, la prescription des antibiotiques et la lutte contre leur mésusage et ce, dans toutes les filières.

Dans la filière « animaux de compagnie », la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) a confié à l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC), la mission de rédiger des fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques. En 2016, 48 fiches couvrant les principales spécialités médicales étaient ainsi mises à la disposition de tous les praticiens dans une version téléchargeable.

Chez le chien, les affections dermatologiques bactériennes sont particulièrement fréquentes et revêtent des causes multiples. En 2017, le Groupe d'Étude en Dermatologie des Animaux de Compagnie (GEDAC) proposait une nouvelle catégorisation des antibiotiques pour une prescription raisonnée pour traiter les pyodermites du chien qui intègre les données du décret 2016-317 du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016 précisant le cadre à l'utilisation de certains antibiotiques dits « critiques ». Ces recommandations proposent aussi les alternatives thérapeutiques en matière de traitement des pyodermites bactériennes.

Ces alternatives aux antibiotiques sont à développer d'autant plus que le réseau d'épidémiologie-surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) dressait dès 2014 un constat inquiétant avec une proportion estimée de *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méticilline (SPRM) de 15 à 20 % parmi les staphylocoques à coagulase positive.

Ces alternatives comprennent les antiseptiques (chlorhexidine,...) qui occupent une place clé dans des formes galéniques variées, mais également d'autres principes actifs (argent, huiles essentielles, miel, peptides antimicrobiens...) qui suscitent beaucoup d'intérêt. L'enjeu est de les intégrer de façon optimale dans la pratique quotidienne des vétérinaires. Néanmoins, il faut reconnaître le faible nombre d'études *in vivo* sur des effectifs suffisants permettant d'évaluer leur intérêt.

Dans le cadre de la recherche clinique, deux études en dermatologie pilotées par le Groupe d'Étude en Dermatologie des Animaux de Compagnie (GEDAC) de l'AFVAC financées par Ecoantibio 1 : « Évaluation de la variabilité des résultats bactériologiques lors de pyodermites bactériennes canines, entre huit laboratoires de biologie vétérinaire » et « Évaluation de la variabilité bactériologique sur différents types lésionnels chez le chien lors de pyodermites bactériennes » ont permis de mieux appréhender l'utilisation raisonnée de l'antibiogramme dans ce contexte clinique.

Références :

- la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique. Consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/3/16/AGRG1515288D/jo/texte>. Dernier accès le 22 août 2017.
- la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévues à l'article R. 5141-117-2. Consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/3/18/AGRG1526116A/jo>. Dernier accès le 22 août 2017.
- Plan Ecoantibio2. Consultable sur : <http://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>. Dernier accès le 22 août 2017.
- Résapath. Réseau d'épidémiologie-surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales - Bilan 2014. Anses, 2015. Consultable sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2014.pdf>. Dernier accès le 7 août 2017.
- Mueller RS et coll. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Vet Dermatol.* 2012 ; 23 : 330-41, e62.
- Borio S et coll. Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet Dermatol.* 2015 ; 26 : 339-e72.
- Clark SM et coll. Susceptibility in vitro of canine methicillin-resistant and -susceptible staphylococcal isolates to fusidic acid, chlorhexidine and miconazole: opportunities for topical therapy of canine superficial pyoderma. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015 ; 70 : 2048-52.
- Ramio L et coll. Antimicrobial activity of pomegranate extract against canine skin pathogens. Abstracts of the 28 th Annual Congress of the ECVD-ESVD ; 2015 24-26 September 2015 ; Krakow, Poland.
- Song C-Y et coll. In vitro efficacy of the essential oil from *Leptospermum scoparium* (manuka) on antimicrobial susceptibility and biofilm formation in *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *Vet Dermatol.* 2013 ; 24 : 404-e87.

- Bensignor E et coll. A split-body, randomized, blinded study to evaluate the efficacy of a topical spray composed of essential oils and essential fatty acids from plant extracts with antimicrobial properties. *Vet Dermatol.* 2016 ; 27 : 464-e123.
- Maruhashi E et coll. Efficacy of medical grade honey in the management of canine otitis externa - a pilot study. *Vet Dermatol.* 2016 ; 27 : 93-8e27.
- Ghibaudo G et coll. In vitro antimicrobial activity of a gel containing antimicrobial peptide AMP2041, chlorhexidine digluconate and Tris-EDTA on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from canine otitis. *Vet Dermatol.* 2016 ; 27 : 391-e98.
- Santoro D et coll. Canine antimicrobial peptides are effective against resistant bacteria and yeasts. *Vet Dermatol.* 2014 ; 25 : 35-e12.
- Santoro D et coll. Evaluation of the in vitro effect of Boldo and Meadowsweet plant extracts on the expression of antimicrobial peptides and inflammatory markers in canine keratinocytes. *Res Vet Sci.* 2017 ; 115 : 255-62.
- Bartoli X et coll. Etude de l'effet de shampooings traitants, anti-infectieux, sur l'efficacité de la barrière cutanée chez le chien et de l'intérêt de l'application d'un réhydratant. XXVI^e Journées Annuelles du GEDAC; Paris, 2013.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

(Q) : quel est le rôle du chien ou du chat dans la transmission de la diphtérie à l'homme ?

(R) : *sur le sujet de la diphtérie je ne suis pas très compétent. Le principal problème des animaux de compagnie dans les EHPAD et les crèches est la transmission de bactéries et de parasites.*

- 11h45-12h15 : Les animaux d'élevage

« *Comment l'évolution des pratiques a permis de réguler l'usage d'antibiotiques chez le porc ?* »

Dr Isabelle CORRÉGÉ, Vétérinaire, Institut du Porc (IFIP)

La maîtrise des dépenses de santé, en particulier l'utilisation d'antibiotiques, est un enjeu majeur pour la filière porcine. Les objectifs sont de diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne, de préserver l'arsenal thérapeutique existant, de répondre aux objectifs du plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire et d'optimiser les coûts de production.

La filière porcine française s'est dotée d'outils permettant de mesurer les quantités de médicaments utilisés. Les dépenses de santé annuelles d'environ 2 000 élevages sont suivies depuis les années 1990 (base de données GTE-lfip). En complément, un outil spécifique mesurant précisément les quantités et les types d'antibiotiques utilisés dans un échantillon représentatif d'environ 170 élevages tous les trois ans a été mis en place en 2010 (Panel INAPORC). L'administration française (Anses - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) publie également annuellement les quantités de matières actives vendues par les laboratoires pharmaceutiques.

Le suivi de l'antibiorésistance est réalisé par le Résapath sur des bactéries pathogènes isolées de cas cliniques et par les plans de surveillance de la résistance diligentés par le Ministère de l'Agriculture sur des bactéries commensales et zoonotiques.

Au-delà de la surveillance des usages et de la résistance, des démarches de réduction des usages d'antibiotiques en élevage sont déployées au travers d'initiatives vétérinaires, professionnelles et gouvernementales. Les vétérinaires spécialisés en production porcine et les organisations professionnelles ont convenu en 2010 d'un consensus pour limiter le recours aux céphalosporines. Les professionnels de la filière accompagnés par l'Ifip ont réalisés un guide de bonnes pratiques d'hygiène en élevage et le Ministère de l'Agriculture au travers des plans Ecoantibio 1 et 2 a accompagné et financé le déploiement de mesures permettant de préserver la santé animale tout en évitant de recourir aux antibiotiques (biosécurité, bonnes pratiques de conduite d'élevages, vaccination, alternatives aux antibiotiques, etc.). Pour maîtriser la santé et donc les usages d'antibiotiques, le travail du binôme vétérinaire-éleveur sur l'amélioration des conditions de logement, d'alimentation, de conduite d'élevage et de biosécurité est un des maillons essentiels. Parmi les nombreuses mesures proposées, le développement et l'amélioration de la biosécurité dans les élevages représentent des alternatives prioritaires et reconnues par la communauté scientifique à l'usage des antibiotiques. Dans le même temps des études technico-économiques ont montré que la mise en place de mesures de biosécurité influe favorablement les performances techniques des élevages et conduit à un gain économique.

La mobilisation et l'engagement de toutes les parties prenantes, privées et publiques, sont un réel succès : diminution du niveau des dépenses de santé en traitements curatifs de plus de 40 % de 2004 à 2014 et augmentation des dépenses en vaccins de 10 % en deux ans (2011 et 2012). La baisse de l'exposition des porcs aux antibiotiques est de 41 % sur la période 2011-2016 pour un objectif initial du plan Ecoantibio de -25 %.

Ces évolutions d'usage se traduisent par une baisse très globale de la résistance aux antibiotiques, à la fois critiques et non critiques depuis le début des années 2010. De même, le pourcentage de bactéries pathogènes multirésistantes a diminué de 22 à 13 % entre 2011 et 2016. Chez les bactéries digestives surveillées à l'abattoir, la proportion d'*Escherichia coli* sensible à tous les antibiotiques a triplé sur les 15 dernières années.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

(Q) : qu'est-ce que le microbisme ?

(R) : *il s'agit des agents infectieux, bactéries et virus présents dans un élevage.*

Éric PLATEAU (Q) : quels sont les pathogènes prédominants en élevage porcin ?

(R) : *surtout E. Coli qui doivent être traités pour éviter les diarrhées et la diminution des performances. Il y a également des virus immunosuppresseurs qui entraînent des complications bactériennes.*

Catherine REGNAULT-ROGER (Q) : quel est le succès de l'homéopathie ?

(R) : *il est très difficile d'évaluer les alternatives à l'antibiothérapie.*

François BRICAIRE (Q) : pourquoi les antibiotiques sont-ils des facteurs de croissance ?

(R) : *lorsqu'un animal est challengé, la nourriture est utilisée pour lutter contre le stress et les antibiotiques permettaient donc d'améliorer la croissance.*

Après-midi

3^{ÈME} SESSION

Modérateurs : Claude MONNERET (AnP) et Alain PHILIPPON (AVF)

- 14h00-16h00 : Les avancées dans la défense contre les bactéries résistantes

« Peptides antimicrobiens : mythe ou réalité ? »

Pr Jean MARTINEZ, Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR CNRS 5247, Université de Montpellier, ENSCM, Montpellier

Une étude récente estime à 300 millions le nombre de décès prématurés dus à des infections bactériennes au cours des trois prochaines décennies.¹ Face au développement croissant de souches bactériennes de plus en plus résistantes aux antibiotiques actuels, il est donc urgent de rechercher et de développer de nouvelles classes d'antibactériens faisant intervenir des mécanismes d'actions différents, induisant peu (ou pas) de phénomènes de résistance.

Les Peptides Antimicrobiens (PAMs, ou encore AMPs « Antimicrobial Peptides »), dont les premiers ont été mis en évidence depuis plus d'un siècle, sont issus de diverses sources naturelles (plantes, insectes, mammifères, virus, etc.). Ils font partie de l'immunité innée et leur rôle est de défendre les organismes hôtes contre les maladies provoquées par divers micro-organismes.

Les PAMs,² dont plus de 3 000 sont actuellement répertoriés, sont des peptides généralement poly-cationiques, constitués de 7 à 100 résidus d'acides aminés.³ Ils présentent un large spectre d'activité et sont actifs contre les bactéries tant à Gram positif qu'à Gram négatif, en intervenant prioritairement et sélectivement au niveau de la membrane bactérienne. Ils sont aussi actifs contre les champignons et les virus. Les PAMs n'interagissant pas avec un récepteur spécifique, leurs cibles microbiennes développeront rarement des phénotypes résistants. Les PAMs sont porteurs d'espoir pour lutter contre les infections bactériennes sans induire de souches résistantes.

Les propriétés antibactériennes des PAMs sont associées à leur caractère peptidique amphipathique qui leur permet de se structurer en présentant d'une part, une face chargée positivement hydrophile, et d'autre part, une face hydrophobe. La partie hydrophile assure une forte interaction spécifique avec la surface de la membrane cellulaire de la bactérie qui contient des lipides anioniques (cardiolipin, phosphatidylglycérol) ; la surface hydrophobe leur permet de s'insérer dans cette membrane pour former des pores qui vont la déstructurer, et/ou éventuellement pénétrer dans le cytoplasme pour atteindre une cible intracellulaire, provoquant la mort de la bactérie.⁴

Malgré le grand nombre de PAMs en développement clinique, très peu sont encore utilisés en clinique, et ceux qui ont obtenu le statut de médicament sont administrés principalement par voie topique.⁵ Les recherches concernant la synthèse de peptides modifiés, la stabilité métabolique des peptides, leur modes d'administration, une meilleure connaissance des mécanismes d'action des PAMs, devraient permettre dans les prochaines années, la mise sur le marché, d'une nouvelle classe d'antibactériens efficaces contre les souches résistantes.

Références :

- [1] (a) J. O'Neill, Antimicrob. Resist. 2014, 1 ; (b) C. A. Arias, B. E. Murray, New Engl. J. Med. 2015, 372, 1168.
- [2] (a) G. Wang, X. Li, Z. Wang, Nucleic Acids Res. 2016, 44, D1087 ; (b) F.H. Wagh, R.S. Barai, P. Gurung, S. Idicula-Thomas, Nucleic Acids Res. 2016, 44, D1094 ; (c) X. Zhao, H. Wu, H. Lu, G. Li, Q. Huang, PLoS One, 2013, 8, e66557.
- [3] (a) M. Mahlapuu, J. Håkansson, L. Ringstad, C. Björn, Frontiers Cell. Infect. Microbiol. 2016, 6, 194 ; (b) A. Boto, J. Manuel Pérez de la Lastra, C. González, Molecules 2018, 23, 311 ; (c) D.I. Andersson, D. Hughes, J.Z. Kubicek-Sutherland, Drug Resistance Updates 2016, 26, 43.
- [4] J.M. Ageitos, A. Sánchez-Pérez, P. Calo-Mata, T.G. Villa, Biochem. Pharmacol. 2017, 133 117.

- [5] P. Kosikowska and A. Lesner, Expert Opinion Ther. Pat. 2016, 26, 689.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Claude MONNERET (Q) : quelle activité des depsipeptides ?

(R) : *ils sont très actifs in vitro, mais instable in vivo.*

Alain DUBLANCHET (Q) : quel est le spectre d'activité des peptides bactériens ?

(R) : *ils ont un large spectre et sont actifs sur les bactéries gram+ et les gram-. Un des problèmes pour une utilisation par voie générale est leur toxicité.*

C. D'ALLOUCHE (Q) : la toxicité sur la membrane des bactéries est-elle la même que sur les cellules humaines ?

(R) : *il existe une sélectivité pour la membrane bactérienne dont la composition est différente des membranes cellulaires humaines. La toxicité a une autre origine.*

« Comment lutter contre les infections liées à la formation de biofilms ? »

Pr Christiane FORESTIER, Laboratoire de Bactériologie, Biologie Cellulaire, Université Clermont-Auvergne, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Le mode de vie des bactéries en biofilms est à l'origine de phénomènes de résistance aux antibiotiques différents des mécanismes à support génétique classiquement décrits avec les formes individuelles. Plusieurs facteurs contribuent à cette résistance spécifique, en lien avec la structure et l'état physiologique particulier des bactéries qui composent les biofilms, des agrégats souvent polymicrobiens enchâssés dans une matrice autoproduite composée de protéines, polysaccharides et d'ADN.

Les difficultés de pénétration de certaines molécules antibiotiques au travers de la matrice représentent un premier obstacle. La présence de bactéries à métabolisme ralenti ou en état de dormance, notamment dans les couches les plus profondes du biofilm, neutralise l'action de la plupart des molécules. Ainsi, pour des bactéries considérées comme sensibles à un antibiotique donné, des concentrations largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices - et donc totalement incompatibles avec une administration thérapeutique - sont nécessaires *in vitro* pour éradiquer les formes biofilms.

Les stratégies de lutte contre les biofilms sont multiples et peuvent se décliner en actions préventives et curatives. La prévention s'applique notamment aux dispositifs médicaux et consiste à modifier la structure et la composition de surface des matériaux pour les rendre hostiles à l'implantation initiale des bactéries. Une deuxième stratégie consiste à maintenir, en dehors des périodes d'utilisation, des solutions antibiofilm à base d'agents anti-infectieux (dites solutions verrou) dans la lumière des dispositifs. Quant aux traitements curatifs ils visent à déstabiliser ou détruire des biofilms formés. La désorganisation de la matrice extracellulaire, *via* l'action spécifique d'enzymes, ou l'interférence avec les systèmes de communication type « *quorum sensing* » qui permettent aux bactéries de se coordonner au sein des biofilms entraînent une déstabilisation des agrégats. Mais ces actions conduisent à la libération de bactéries particulièrement agressives et doivent donc être couplées à l'administration d'agents anti-infectieux (antibiotiques ou peptides anti-microbiens). Quant aux actions visant à détruire les biofilms, l'administration de combinaisons d'agents anti-infectieux est la pratique clinique la plus courante, avec des résultats parfois décevants. Coupler cette approche avec une stimulation de la croissance des bactéries pour lever le caractère de dormance paraît judicieux mais reste pour l'instant limité à des modèles *in vitro*.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Claude MONNERET (Q) : existe-t-il des prodrogues de NO en développement pour détruire le biofilm ?

(R) : *la présence de NO a un effet antibiofilm mais il n'y a pas d'application connue.*

Yves BUISSON (Q) : les bactéries « persisters » sont-elles synonymes de bactéries viables mais non cultivables ?

(R) : *oui, on s'en rapproche.*

Éric PLATEAU (Q) : les antiseptiques tels que le chlore sont-ils actifs ? et les bactéries « persistantes » résistent-elles mieux à la stérilisation par la chaleur ?

(R) : *non, elles ne résistent pas.*

Alain PHILIPPON (Q) : peut-on associer des bactéries prédatrices cannibales ?

(R) : *les bactériophages sont très utiles car ils « grignotent » la surface.*

« Le rôle central du microbiote intestinal dans l'évolution et la dissémination de la résistance »

Pr Antoine ANDREMONT, PU-PH Professeur émérite, Faculté de Médecine, Université Paris-Diderot

L'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques est en train de bouleverser la santé publique dans le monde entier. On a maintenant bien démontré que, pour ce qui concernent les bactéries entériques, l'impact des traitements antibiotiques sur le microbiote intestinal jouait un rôle majeur dans la multiplication et la dissémination de la résistance, et peut-être dans sa

genèse. Cette démonstration pourrait avoir comme conséquence qu'il soit possible de modérer beaucoup de ces effets des antibiotiques en protégeant le microbiote au cours des traitements, ou en le recomposant après qu'il ait été altéré. Le recherche française est en première ligne dans ce domaine et ouvre des voies prometteuses qui pourraient aboutir assez rapidement à la mise sur le marché de systèmes ayant ces objectifs.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Anne COLLIGNON (Q) : a-t-on idée de la persistance des BMR en retour de zone à risques ?

(R) : *leur disparition est assez rapide. Le risque au retour de voyage est limité dans le temps.*

Contant LECOEUR (Q) : le microbiote de l'enfant est transmis par la mère au moment de la naissance. Quel effet face à l'antibiorésistance par exemple au Vietnam ?

(R) : *il y a beaucoup de portage au Vietnam et les nouveau-nés sont porteurs de BMR.*

Arlette LAVAL : quelles précautions à l'hôpital lors de l'admission de patient venant de zone à risques ?

(R) : *les recommandations de la DGS sont une détection du portage chez les voyageurs de retour de zone à risques lorsqu'ils sont en contact avec le système de soin, mais c'est un filet dont les mailles peuvent être lâches.*

« Des bactériophages naturels aux bactériophages OGM, un siècle de phagothérapie »

Dr Alain DUBLANCHET, médecin biologiste, médecin honoraire des hôpitaux. Ancien chef de service du laboratoire de microbiologie du CH de Villeneuve Saint Georges

Les bactériophages sont des virus prédateurs de bactéries. À chaque espèce bactérienne correspond au moins un et, généralement, plusieurs bactériophages capables de la reconnaître spécifiquement et de l'attaquer. Les bactériophages existent sur Terre depuis l'apparition sur de la vie. Partout dans la nature comme sur les êtres vivants, ils sont présents dans les micro-écosystèmes dans un équilibre co-évolutif avec les bactéries. Mis à contribution par les chercheurs, ils ont été largement participés au développement de la biologie moléculaire et en retour les progrès de cette discipline a permis d'intervenir au niveau de leur génome pour les modifier au même titre que tout OGM.

Sans entrer dans la polémique concernant la priorité de la découverte des bactériophages (F. Twort 1915 ; F. d'Hérelle 1917) on peut affirmer que la phagothérapie, thérapeutique qui utilise ces virus bactériens pour traiter des maladies infectieuses, a été « inventée » il y a un siècle (1919). En l'absence d'autres moyens, cette pratique a été mondialement utilisée pendant plusieurs décennies. Initialement les mécanismes engagés dans les rapports antagonistes entre les bactéries et les bactériophages étaient mal connus et la phagothérapie a été longtemps appliquée empiriquement. Dans ce contexte, son utilisation a été parfois inappropriée conduisant à des échecs. Face à l'antibiothérapie, sauf dans certains pays (Russie, Pologne, Géorgie), elle a été abandonnée progressivement.

L'intérêt pour la phagothérapie renaît aujourd'hui avec la nécessité de découvrir d'autres voies pour combattre la diffusion mondiale des bactéries pathogènes de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Outre l'expérience acquise par le passé en Occident et encore aujourd'hui dans les pays de l'Est, une somme considérable de travaux a été développée tant en recherche fondamentale qu'en pratique thérapeutique ces vingt dernières années. Les bactériophages naturels isolés de notre environnement ont été initialement employés pour traiter les infections, cependant aujourd'hui il est devenu possible des modifier leur patrimoine génétique pour les rendre plus efficaces. Une meilleure connaissance de la biologie des rapports intimes des protagonistes, bactériophages et bactéries, permet d'envisager une large utilisation de la phagothérapie non seulement en médecine humaine, mais aussi vétérinaire et d'une manière générale dans de nombreuses activités humaines comme celles de l'agroalimentaire. Toutefois, les bactériophages pour être utilisés comme médicament doivent être préparés selon des normes modernes et leur utilisation raisonnée doit être convenablement réglementée pour éviter les erreurs commises avec les antibiotiques.

Références :

- Dublanche, A. Phagothérapie : des bactériophages pour traiter les infections bactériennes. In EMC - Maladies Infectieuses, Elsevier, 2017 ; 8-005-B-10 pages 1-6.
- Dublanche, A. La phagothérapie : des virus pour combattre les infections. Renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Favre éditeur, Lausanne (Suisse), 2ème édition. 2017.

QUESTIONS - COMMENTAIRES - RÉPONSES

Catherine DE VILLEPOIX (Q) : y a-t-il eu des cas d'utilisation de bactériophages dans les ostéoradionécroses et les ostéochimionécroses des mâchoires ?

(R) : *un dialogue entre une structure hospitalo-universitaire et le chirurgien est nécessaire pour initier une phagothérapie. Deux cas de guérison avec infection osseuse ont été rapportés.*

- 16h00-16h30 : **Les représentations collectives des antibiotiques et de l'antibiorésistance dans les médias français**

Pr Jocelyne ARQUEMBOURG, Professeur en sciences de l'information et de la communication, Membre du SAB et du groupe miroir du JPIAMR, Université Sorbonne Nouvelle

Les discours tenus dans, et par les médias, sont souvent révélateurs de préoccupations sociales et de ce qui mérite l'attention publique. Les médias cristallisent les discours d'acteurs variés, au travers desquels des problèmes sociaux prennent forme pour un collectif donné, et acquièrent une visibilité publique. Il en va ainsi des antibiotiques et de l'antibiorésistance qui, tour à tour, ont fait l'objet de traitements médiatiques où la menace d'une catastrophe imminente a succédé aux narrations « triomphalistes » des premiers temps. Il importe de reprendre le fil de ces divers récits pour comprendre à la fois la spécificité qu'a pris la mise en forme publique de l'antibiorésistance en France, ses caractéristiques, sa temporalité, les acteurs qui l'ont construite, et aussi les difficultés rencontrées aujourd'hui, pour susciter une prise de conscience générale à l'égard de la consommation d'antibiotiques, tant en santé humaine qu'animale, dans une perspective « One Health ». De cette longue période qui couvre un peu plus d'un demi-siècle, on retiendra cinq moments dont les traitements médiatiques semblent particulièrement révélateurs : des années cinquante et des narrations « épiques » de découverte renouvelées d'antibiotiques, au retournement opéré par les signaux d'alarme des grandes agences internationales, en passant par la « crise de l'Avoparcine », et la mise en œuvre des premières campagnes de communication, et des premiers plans Ecoantibio.

Ces particularités peuvent être aussi éclairées par un travail comparatif avec les médias ou les campagnes de communication d'autres pays, comme les États-Unis ou la Grande-Bretagne. Ces comparaisons révèlent à quel point, d'un pays à l'autre, le problème social de l'antibiorésistance est appréhendé de manière différente par des acteurs distincts, ce qui engage des résolutions, elles aussi différentes.

Références :

- Arquembourg, J., « L'antibiorésistance en France, du risque à la menace pour la santé publique. Analyse d'un processus inachevé de constitution d'un problème public », *Questions de Communication*, n°29, 2016.
- N. Fortane, E. Badau, J. Arquembourg, « Les appropriations de l'antibiorésistance en France : la carrière d'un problème public au sein de la presse vétérinaire (2006-2014) » *Croisades privées, problèmes publics*, actes du colloque, du 01 mai 2015, Paris, EHESS.

Clôture par Éric PLATEAU, Président de l'Académie Vétérinaire de France, qui remercie pour l'organisation de cette journée ayant permis de faire le point sur une question qui n'est pas récente mais toujours d'actualité. En bref, il y a eu un remarquable rappel sur l'importance de la vaccination, avec les nouvelles générations de vaccins qui permettent de protéger les jeunes enfants. Également, l'importance du microbiote oral a été rappelé, alors que les bactéries sont cachées ! Il y a également un effort de formation et d'information en santé animale aussi bien des praticiens que de la population qui les approche. Nouvelles approches en dermatologie-vétérinaire qui évolue vers des pratiques plus respectueuses de l'antibiorésistance. La situation du porc avec l'importance des données économiques a été bien exposée avec antibiotiques moins chers que la vaccination. Les présentations de l'après-midi ont permis d'avoir quelques avancées dans des domaines de recherche de haut niveau. Une présentation passionnante a montré les perspectives d'utilisation des peptides, malgré leur coût élevé et leur toxicité. La formation de biofilms qui pose des problèmes en agro-alimentaire et en hygiène des aliments et dont l'élimination par désinfection est difficile. Le microbiote intestinal est un grand domaine de recherche au niveau mondial et l'explosion des BMR dans certains pays, en particulier en Asie où sont les pays producteurs d'antibiotiques, pose problème. Certes ces populations ont accès à des antibiotiques meilleur marché ce qui est bénéfique mais avec des tonnes d'antibiotiques déversées modifiant l'environnement. Les bactériophages ont été éclipsés par les antibiotiques mais des résultats sont prometteurs puisque le risque d'effets indésirables est limité du fait de leur action très ciblée. Enfin, comment cette lutte contre l'antibiorésistance s'est imposée a été exposée d'un point de vue sociologique. L'aspect sociétal des problèmes scientifiques est important, il faut arriver à faire comprendre pourquoi les choses se passent plus ou moins bien. Les médias qui vont souvent très vite et s'en tiennent aux éléments de langage ont une responsabilité car dès lors, l'information est insuffisante.

En fin de séance, Antoine LEVRIER, élève ingénieur de Chimie-ParisTech, a fait une brève présentation du projet étudiant « Peptides antimicrobiens ».

Il indique que les étudiants en Chimie et Biotechnologie, ont pris l'initiative de développer un projet sur les peptides antimicrobiens en choisissant de combattre l'antibiorésistance par une approche innovante qui consiste à fusionner ces peptides sur des structures protéiques nanométriques produites au sein de micro-organismes. Actuellement, les deux principales limitations de l'approche peptidique sont le coût de production et la toxicité, deux enjeux que notre équipe est décidée à résoudre.