

DECLARATION COMMUNE DES ACADEMIES DU G-SCIENCE - 2013

La résistance d'agents infectieux aux médicaments antimicrobiens

Une menace globale pour l'humanité

Depuis l'introduction dans les années 40 du premier antibiotique, la pénicilline, qui commence à être employé à grande échelle dès les années 50, les médicaments anti-infectieux, utilisés pour prévenir la mortalité et la morbidité causées par des infections, constituent sans conteste l'une des voies d'intervention les plus efficaces en matière de santé (au même niveau que la chloration de l'eau potable et les politiques sanitaires en général) dans l'histoire de la médecine moderne. Qu'on s'en serve pour traiter des infections bactériennes, la tuberculose, le paludisme ou l'infection par le VIH, ces médicaments sont devenus un héritage, résultant de plusieurs décennies de recherches scientifiques et médicales menées avec rigueur, un legs que nous voulons tous transmettre aux futures générations afin qu'elles puissent vivre dans les meilleures conditions de santé possibles.

Cet objectif est de plus en plus menacé par le problème grandissant de la résistance des maladies infectieuses aux médicaments et sa dissémination au plan mondial. Le modèle d'émergence de la résistance aux médicaments prend une allure quasi-uniforme, à la fois indépendante du médicament employé et de l'agent infectieux. Elle démarre lentement, puis sa fréquence augmente rapidement et suit une courbe sigmoïde. La phase dite silencieuse peut durer une décennie, voire plus, et peut induire chez les observateurs un faux sentiment de sécurité après la prescription massive d'un nouveau médicament. Ces dernières décennies, la cadence de découverte de nouveaux médicaments, particulièrement d'antibiotiques, s'est notablement ralentie. De la découverte à la mise sur le marché, le délai est typiquement de 10 à 15 ans. Les besoins actuels sont donc non seulement de prolonger la vie des médicaments dont nous disposons aujourd'hui, mais aussi d'encourager la découverte et le développement de nouveaux médicaments anti-infectieux, pour combattre la menace que la résistance aux médicaments actuels pose en termes de santé humaine.

La situation actuelle devient grave avec un nombre croissant de cas observés de résistance à tous les traitements médicamenteux, notamment chez ceux luttant contre les bactéries. Deux exemples seront illustrés. D'abord la résistance multiple aux médicaments (en anglais MDR, pour « Multi Drug Resistance ») de l'agent de la *tuberculose*, *Mycobacterium tuberculosis*, qui peut évoluer vers des cas de tuberculose intraitable, est en augmentation constante de par le monde. Selon un rapport récent de l'OMS¹, on estime à quelque 440 000 le nombre de cas de tuberculose MDR signalés dans le monde pour l'année 2011. De plus, 84 pays ont rapporté avoir identifié des tuberculoses intraitables. Le second exemple est celui des cas d'infections par entérobactéries en milieu hospitalier résistantes aux carbapénèmes qui sont en augmentation au point que, récemment, ces bactéries résistent même aux antibiotiques « de dernier recours ». Elles deviennent une cause de mortalité croissante dans de nombreux pays (CDC, 6 mars 2013). Selon un rapport de l'OMS, « ... le monde se dirige vers une ère post-antibiotique où de nombreuses infections n'auront plus de remède possible et vont recommencer

à tuer sans opposition »¹. Le même sentiment a été exprimé par le Médecin en Chef du Royaume-Uni qui a décrit la résistance antibiotique comme « un risque aussi sérieux que le terrorisme »².

Ces organismes résistants sont souvent très difficiles à traiter. Ils imposent aux personnes des risques de santé graves et représentent des coûts élevés pour la société. En tant qu'agents infectieux, ils ont le potentiel de se répandre, de sorte que le problème rencontré initialement dans un milieu hospitalier devient de plus en plus un problème pour la communauté. Le Forum économique mondial de Davos-Klosters (Suisse) a ajouté le thème de la résistance antibiotique à son rapport annuel 'Global Risks' pour 2013³.

Au travers de nos recommandations, nous espérons atteindre un triple but. En premier lieu, nous souhaitons attirer l'attention du monde sur ce problème qui devient préoccupant. En second lieu, nous espérons encourager les pays du G20 à donner une haute priorité dans leurs politiques de santé publique au combat contre l'émergence et la dissémination d'agents infectieux résistants aux médicaments. Nous soulignons la nécessité de voir la question de la résistance aux médicaments anti-infectieux être intégrée à la liste en révision des objectifs de développement du millénaire. Et, en troisième lieu, nous aimerions que la communauté internationale recherche et trouve les moyens d'inciter les groupes pharmaceutiques à investir dans le développement de nouveaux médicaments anti-infectieux en général, et d'antibiotiques en particulier.

Le phénomène d'émergence d'une résistance aux médicaments est inhérente à la biologie de base et à l'évolution des micro-organismes. Dans toute infection, certains organismes vont se révéler résistants à l'agent antimicrobien en raison de mutations spontanées et d'échanges génétiques. Toutefois, la fréquence de tels organismes résistants est plutôt faible. Cela devient problématique dès lors que la variante résistante se trouve sélectionnée, puis multipliée, à travers le processus d'élimination des organismes sensibles à l'antibiotique administré. Cette pression de sélection due à l'antibiotique s'intensifie quand il y a un excès, un déficit ou une mauvaise utilisation des agents antimicrobiens. C'est ce qui s'est produit avec l'émergence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et, plus récemment, avec les entérocoques résistants à la vancomycine. Un autre mécanisme qui mène à une résistance aux médicaments est celle acquise au moyen de plasmides ou d'éléments génétiques mobiles. Une résistance de ce type peut être transmise horizontalement d'un organisme à un autre, y compris d'agents infectieux animaux vers des pathogènes humains. Cela est très fréquent pour les bactéries entériques telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* et *Enterococcus*. Cela se produit non seulement chez les bactéries, mais aussi chez les virus, les champignons et les parasites, qui deviennent résistants à divers agents anti-infectieux.

Différents facteurs responsables de l'émergence et de la propagation de micro-organismes résistants ont été identifiés. Parmi ceux-ci : 1° l'utilisation irrationnelle d'antibiotiques et l'automédication ; 2° l'écart de suivi par rapport au protocole de traitement prescrit ; et 3° une utilisation massive d'antibiotiques et d'autres agents anti-infectieux pour accélérer la croissance d'animaux d'élevage. Des problèmes surgissent aussi quand il n'y a pas de politique de 'rotation' du choix d'antibiotiques et d'anti-infectieux en milieu hospitalier. Autres facteurs aggravants : une augmentation d'administration d'antibiotiques à des patients qui souffrent d'immunosuppression (patients atteints de cancer sous chimio-/radiothérapie, sujets recevant des greffes d'organes, patients souffrant de désordres auto-

immuns et sous immunosuppresseurs, patients atteints d'infection par le VIH. Ce problème est accentué par de mauvaises pratiques de prescription chez les médecins et par un manque d'information quant aux schémas préconisés pour moduler la sensibilité aux antibiotiques prescrits et guider la rotation des médicaments antibiotiques. Dans certaines parties du monde, une mauvaise qualité des médicaments a pu contribuer à l'émergence d'une résistance aux médicaments en raison du niveau trop bas (dit sous-thérapeutique) d'antibiotiques inclus dans les préparations. Récemment, l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages a dépassé celle pour les humains. En plus de leur utilisation pour traiter les animaux infectés, on se sert couramment de ces agents de manière prophylactique pour augmenter les rendements dans les élevages, notamment de volaille et des poissons. On assiste désormais ainsi à une consommation chronique d'antibiotiques à un niveau sous-thérapeutique par les humains qui ingèrent la chair de ces animaux, et aussi à l'émergence de micro-organismes résistants chez ces animaux. Une étude a révélé que plus de 50% des bactéries trouvées dans les dindes étaient résistantes à 3 classes, ou plus, d'antibiotiques et 25% étaient résistantes à 5 classes⁴. On sait que les bactéries zoonotiques peuvent créer des maladies chez l'homme et transmettre du matériel génétique aux bactéries qui infectent l'homme.

Des systèmes de surveillance efficaces ont été mis en place dans certains pays pour pister l'émergence et la propagation de la résistance aux agents anti-infectieux. De tels suivis ont conduit à des changements de politique et de pratiques au niveau national. Cependant, il existe de grandes variations entre les différents pays et même à l'intérieur d'un pays donné. L'analyse des données par pays constitue l'étape initiale logique en vue de la création d'une base de données ouverte sur la résistance aux médicaments anti-infectieux dans le monde. Il faudra partager l'expertise nécessaire, les données et les ressources pour atteindre cet objectif.

Afin de réduire le fléau de la résistance aux médicaments et ainsi contribuer à améliorer la santé dans le monde et le niveau de bien-être économique de chacun, **les Académies des sciences font les recommandations suivantes :**

1. Promouvoir la mise en place de systèmes globaux de surveillance et suivi intégrés.

Un leadership affirmé, une mobilisation supplémentaire de ressources et un fort engagement national et international sont nécessaires pour promouvoir la coopération entre agences de santé, cliniciens, épidémiologistes, microbiologistes, experts en élevages, biologistes moléculaires, spécialistes des technologies de l'information et des sciences humaines et sociales afin de prévenir la propagation de microorganismes résistants. La mise en œuvre de ces objectifs requiert de renforcer la surveillance et les capacités des laboratoires à travers le monde.

Une telle démarche va demander :

- Une surveillance et un suivi réguliers des répartitions, dans le temps et dans l'espace, des facteurs de sensibilité aux antibiotiques et aux anti-infectieux utilisés lors des infections humaines et des zoonoses.
- Une acquisition de nouvelles connaissances à travers des enquêtes relatives à l'utilisation d'agents antimicrobiens et à l'impact des antibiotiques lorsque ceux-ci se retrouvent dans l'eau, dans la nature et les animaux sauvages.

- Un suivi de la progression de la résistance antimicrobienne en temps réel au niveau moléculaire avec la création de la banque de données mondiale correspondante, consultable en libre accès.
 - Une surveillance de la qualité des médicaments et la détection de médicaments anti-infectieux hors normes (sous dosés).
2. **Promouvoir des campagnes d'information et d'éducation en faveur d'une utilisation rationnelle et responsable de médicaments anti-infectieux.** De telles campagnes devraient s'adresser aux médecins prescripteurs, aux patients et à d'autres membres de la société, en particulier ceux et celles qui s'occupent professionnellement de l'élevage d'animaux et des utilisations industrielles d'antibiotiques.
 3. **Mettre en place une "politique du médicament" dans les États membres** accompagnée des textes réglementaires nécessaires relatifs à l'approvisionnement en médicaments anti-infectieux, aux normes et recommandations pour les prescriptions de médicaments anti-infectieux, préconisant une limitation de ces produits au niveau de l'élevage et assurant que des thérapies anti-infectieuses appropriées et de qualité seront disponibles.
 4. **Renforcer la prévention et les politiques de contrôle.** Cet objectif peut être atteint par une prévention et un contrôle des infections au travers d'une utilisation plus systématique des vaccins qui existent aujourd'hui et, dans certaines circonstances, par le développement de nouveaux vaccins pour combattre de nouvelles classes de maladies infectieuses, y compris des infections nosocomiales contractées en milieux hospitaliers et par la promotion de mesures universelles d'hygiène et sanitaires pertinentes pour la prévention d'infections.
 5. **Encourager les sociétés pharmaceutiques, afin qu'elles développent de nouveaux agents antimicrobiens en liaison avec les chercheurs des organismes publics.** De nouvelles approches scientifiques faisant intervenir la génomique, la protéomique et la bioinformatique peuvent accélérer l'identification de nouvelles cibles et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques capables de combattre les microorganismes devenus résistants. Ces politiques devraient englober des mesures financières et réglementaires qui encouragent l'industrie pharmaceutique à développer promptement de nouveaux antibiotiques. Il y a urgence à voir mis sur le marché de nouveaux médicaments contre certaines maladies tropicales négligées. Il est également important que de nouveaux tests diagnostiques et des bio-marqueurs de la résistance aux médicaments soient développés afin de combattre la menace de la résistance aux médicaments anti-infectieux.
 6. **Renforcer la capacité de R&D des pays en développement afin qu'ils deviennent partenaires dans la bataille contre l'émergence d'une résistance aux médicaments microbiens.** Il faut que les pays en développement soient à la tête de toutes les démarches préconisées ci-dessus, plus encore que les pays industrialisés, puisque le problème de la résistance des agents aux médicaments antimicrobiens les affecte de façon plus aiguë. La coopération, tant entre scientifiques et industriels, qu'entre Nord et Sud, devrait être activement soutenue pour atteindre le but souhaité.

¹ www.who.int/pmnch/media/membernews/2011/20110407_who_whd/en/ [non disponible en française]

² www.bbc.co.uk/news/health-21737844

³ www.weforum.org - <http://reports.weforum.org/global-risks-2013> [en anglais]

⁴ www.foodsafetynews.com/tag/narms/#.UVligxz-FSM

Déclaration co-signée par les 14 présidents *per pro* des Académies des sciences (par ordre alphabétique) d'Allemagne, de l'Afrique, de l'Afrique du Sud, du Canada, des États-Unis, de la France, de l'Inde, de l'Italie, du Japon, de la Malaisie, du Mexique, du Népal, du Royaume-Uni, de la Russie.