

# Comment vaincre la résistance des maladies infectieuses ?



**BERNARD MEUNIER**  
Chimiste, membre de l'Académie des sciences

APRÈS la découverte des micro-organismes pathogènes et les recommandations des règles d'hygiène pasteurienne, tout le XX<sup>e</sup> siècle a été marqué par la lutte contre les maladies infectieuses et la découverte de médicaments capables d'éliminer les bactéries et parasites responsables de dizaines de milliers de morts chaque année dans chacun des pays du globe.

En moins de vingt ans, entre 1935 et 1950, la découverte, puis la production industrielle des antibiotiques, a été l'un des tournants majeurs de la lutte contre ces fléaux au point de nous faire presque oublier, aujourd'hui, leur extrême dangerosité. C'est ainsi que, pour la seule année 1938, la tuberculose a tué plus de 60 000 personnes en France ! La construction de sanatoriums sur les versants ensoleillés des moyennes montagnes était un impératif de la politique de santé publique. Qui se souvient des panneaux rappelant l'interdiction de cracher dans les transports en commun pour éviter la contagion par inhalation du redoutable bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) ? Ou des guérisons obtenues par l'association de deux nouveaux antibiotiques, la streptomycine et le Rimifon (l'isoniazide) au début des années 1950 ?

## De nouvelles souches de *M. tuberculosis*

Mais si, à l'aube de ce XXI<sup>e</sup> siècle, la tuberculose a pratiquement disparu de France, elle reste encore très présente dans de nombreux pays. Les chiffres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) nous rappellent que près d'un million et demi de personnes en meurent encore chaque année dans le monde. Cette maladie persiste là où les conditions d'hygiène ne sont pas toujours appliquées ou applicables et où

les traitements médicamenteux sont interrompus, faute d'un véritable suivi médical. Résultat : on assiste au fil des ans à l'émergence de nouvelles souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antibiotiques extrêmement difficiles à traiter et qui prolifèrent au fur et à mesure des migrations de personnes malades (voir article ci-dessous).

Face à ce constat, plus que préoccupant, l'humanité fait preuve d'une étonnante passivité. La recherche de nouveaux antibiotiques est en chute libre dans les groupes pharmaceutiques, alors même que les infections nosocomiales dues à des germes résistants (comme le staphylocoque doré) tuent plus de 4000 personnes chaque année en France en milieu hospitalier. A ce jour, les progrès de la pharmacogénomique, qui découlent du séquençage

de l'ADN d'un grand nombre d'agents pathogènes, n'ont pas permis de mettre au point de nouveaux antibiotiques. Pire, l'idée que nous n'avons plus besoin de nouvelles molécules fait insidieusement son chemin, nous laissant démunis face à ces souches bactériennes chimiorésistantes. Si les années 1940-1970 ont été les « trente glorieuses » de la mise au point de notre arsenal d'antibiotiques, nous vivons aujourd'hui de manière un peu insouciant sur cet acquis, important mais fragile.

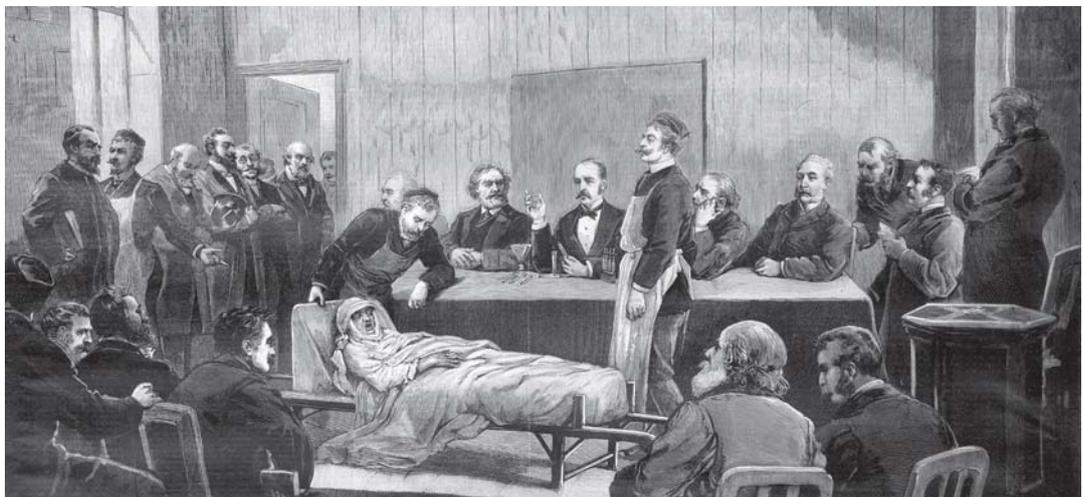
## Allonger la durée des brevets

La formidable capacité des micro-organismes à développer des parades aux traitements médicamenteux (voir article ci-dessous) devrait pourtant nous obliger à fourbir sans attendre de

nouvelles armes en favorisant de nouvelles recherches fondamentales et ce d'autant plus que la période qui sépare la découverte d'un nouveau médicament de sa mise au point industrielle est de plus en plus longue (très souvent supérieure à douze ans).

Pour cela, il faut trouver le moyen d'intéresser l'industrie pharmaceutique à un secteur où l'essentiel de la demande est concentrée dans des pays n'ayant pas de budgets de santé significatifs. Au-delà des postures des uns et des autres, il est urgent de se réunir pour mettre en place, de manière dynamique, les conditions de financement du continuum de l'innovation thérapeutique qui va de la recherche fondamentale de haut niveau à la production de nouveaux médicaments à un coût accessible pour le plus grand

nombre. Bien que touchant un nombre important de patients, il serait judicieux de considérer ce domaine thérapeutique, comme celui des maladies orphelines, en allongeant la durée des brevets. Cette recherche doit dépasser le clivage recherche publique-recherche privée, monde académique versus industrie pharmaceutique, pour mettre en place un véritable consortium. Cette structure, européenne ou mondiale, dotée d'un statut de fondation avec une gouvernance efficace, aurait pour objet, non pas de parler des maladies pour attirer des soutiens financiers en oubliant trop souvent le but à atteindre, mais de se réunir à mettre au point, à l'horizon 2030, les médicaments aptes à juguler l'inquiétante progression des infections bactériennes multirésistantes. ■



Expériences de Victor Cornil (1837-1908), médecin et homme politique français, sur les tuberculeux à l'hôpital Laënnec en décembre 1890 (Gravure de Fortuné-Louis Méaulle). ROGER-VIOLLET

## Sauvegarder les antibiotiques : un enjeu de développement durable



**VINCENT JARLIER**  
Bactériologiste, université Paris-VI, faculté de médecine Pierre-et-Marie Curie

LA MENACE que représentent la résistance aux antibiotiques et son stade ultime, l'impasse thérapeutique (très peu ou plus d'antibiotiques encore efficaces), est évidente lorsqu'elle concerne de grandes maladies bactériennes contagieuses comme la tuberculose, la typhoïde ou les infections génitales à gonocoques. Elle est, en revanche, beaucoup moins visible quand elle concerne les bactéries commensales qui peuplent de manière permanente et normale notre tube digestif (environ 100 milliards par gramme de selles), notre rhinopharynx (environ 100 millions par millilitre de salive) et notre peau.

Les antibiotiques ont une caractéristique singulière : ils n'agissent pas sur l'organisme humain (au contraire des médicaments de l'hypertension, du diabète...) mais sur les bactéries du foyer infectieux, qui sont en général peu nombreuses (quelques millions en tout), ainsi que sur nos innombrables bactéries commensales.

Sous l'effet de l'antibiotique, les rares bactéries commensales qui ont développé des mécanismes de résistance (mutations, acquisition de gènes provenant d'autres bactéries) prolifèrent et remplacent les bactéries sensibles. Les bactéries ainsi « sélectionnées » peuvent être transmises à d'autres personnes (transmission croisée). Elles peuvent aussi transférer les gènes qui codent leurs mécanismes de résistance à des bactéries sensibles, qui deviennent résistantes à leur tour.

On sait, par exemple, que les bactéries intestinales résistantes diffusent au sein d'une même famille, d'un service hospitalier et dans les eaux des égouts, en particulier celles des hôpitaux, puis les

stations d'épuration, dont les résidus sont utilisés comme fertilisants agricoles, et les effluents liquides déversés dans les cours d'eau. Ce qui expose au retour vers l'homme par les aliments et l'eau. Le même phénomène « pression de sélection-transmission croisée » se produit au sein du bétail recevant des antibiotiques à titre curatif, préventif ou pour améliorer la prise de poids (« promoteurs de croissance »).

Les bactéries commensales résistantes qui se répandent de la sorte constituent la partie souterraine de la menace. On ne prend conscience de leur exist-

tence que lorsqu'un événement favorise le développement d'une infection « opportuniste » à partir de ces bactéries : grossesse, adénome de la prostate, pose d'une sonde urinaire à l'hôpital, infections urinaires à colibacille, brûlure, blessure ou intervention chirurgicale, infections cutanées à staphylocoque...

En résumé, la pression de sélection par les antibiotiques et la transmission croisée sont les deux facteurs qui alimentent la résistance bactérienne. Soumises au « cycle infernal » « pression-transmission-pression », les bactéries accusent des mécanismes de résis-

tance à de nombreux antibiotiques (multirésistance) au fur et à mesure de leur introduction en médecine humaine et vétérinaire.

## Recycler les eaux usées

Si l'on veut sauvegarder l'activité des antibiotiques existants (la mise au point de nouvelles molécules est devenue très aléatoire) qui ont sauvé tant de vies et constituent l'héritage que nous léguons aux générations à venir, il nous faut au plus vite interrompre ce cycle infernal, en réduisant massivement les volumes d'antibiotiques utilisés chez l'homme et

l'animal, et lutter contre la transmission en améliorant l'hygiène à l'hôpital, dans les collectivités (écoles...) et la population générale. En raison des quantités phénoménales de bactéries intestinales qui jouent le rôle de « creuset » de la résistance, il faut impérativement améliorer le traitement des eaux usées et contrôler leur « recyclage » vers les cours d'eau et l'usage agricole. La lutte contre la résistance bactérienne est typiquement une question de développement durable au même titre que la prévention du réchauffement de la planète et de la déforestation. ■

## Mieux surveiller pour mieux réagir



**DR PHILIPPE GUÉRIN**  
Epidémiologiste à l'université d'Oxford

LA RÉSISTANCE aux antibiotiques est une forme de maladie émergente au sens épidémiologique du terme. Elle concerne les pathogènes courants comme le staphylocoque doré ou la tuberculose. Les pays à haut niveau de vie et doté d'un bon système de santé, comme la France, ne sont pas épargnés par ce phénomène, devenu en quelques décennies un fléau planétaire, facilité par l'explosion des transports intercontinentaux. Chaque année, selon l'Association internationale de transport aérien (IATA), plus de 700 millions personnes traversent des frontières internationales en avion.

Pour gérer de tels risques sanitaires, l'urgence est de mise et l'« intelligence », terme anglo-saxon désignant à la fois le recueil et l'analyse d'informations, doit être de qualité, réactive et

complète. Pourtant, cette information que l'on imaginerait - à l'époque de l'informatique omniprésente - disponible en temps réel et exhaustive ne l'est que très rarement : des « déserts de données » sont à déplorer dans de nombreuses régions du monde. De plus, l'expérience des dernières années a montré la très grande difficulté des autorités de santé nationales à partager des informations sanitaires sensibles. En effet, les craintes de conséquences économiques négatives, en particulier sur le tourisme, gênent considérablement la collaboration entre les différents acteurs. Une réelle prise de conscience des décideurs politiques est néanmoins en train de s'opérer face au problème de la résistance aux antimicrobiens.

## Alerte précoce

Quelques modèles d'investigation épidémiologique complète et réactive ont été mis au point avec succès dans des cas particuliers et ont vocation à être généralisés. La surveillance, dans les pays technologiquement développés, des voyageurs en provenance de zones où l'information sanitaire n'est pas col-

lectée, faute de moyens techniques ou humains, a permis d'identifier à distance de nouvelles souches infectieuses ou résistantes qui étaient passées inaperçues localement.

C'est qui s'est passé avec le « super bug NDM1 » (pour New Delhi metallo beta-lactamase 1), une bactérie de l'intestin détectée en Suède chez un patient revenant d'Inde où il avait été récemment hospitalisé. Ce germe résistant à quasiment tous les antibiotiques s'est rapidement propagé dans le reste du monde. De façon pragmatique, aider à détecter une pathologie émergente, comme la résistance, dans un pays à ressource diagnostique limitée revient à mettre en place une stratégie de détection et de prévention pour éviter l'extension de ce même problème dans son propre pays. Au moins, ce système d'alerte précoce est, par son mode de fonctionnement, partiellement indépendant de pressions politiques opposées à la diffusion d'informations.

D'autres approches innovantes sont explorées et pourraient servir de prototype pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. C'est le cas avec le

paludisme où le problème se pose de la même façon qu'avec les bactéries. La communauté scientifique, impliquée dans la lutte contre cette pandémie mondiale due à un parasite (*Plasmodium falciparum*), s'est mobilisée en créant un réseau international de surveillance, le WWARN, qui s'étend sur tous les continents et associe des laboratoires implantés dans les pays endémiques. Basé sur une approche multidisciplinaire portant sur les données cliniques, pharmacologiques, in vitro et moléculaires, ses membres partagent les données individuelles, rendues anonymes, de plus de 80 000 patients. WWARN standardise ensuite ces informations et compile l'ensemble des données disponibles sur la résistance aux antipaludéens. Une telle mise en commun des données permet de mieux comprendre les facteurs favorisant la résistance et d'explorer de nouvelles hypothèses grâce à la masse critique d'informations disponibles. Cette approche permet également d'identifier les besoins en renforcement de moyens de lutte. Un tel modèle pourrait être adapté à d'autres pathologies. ■