

L'antibiorésistance, menace mondiale

SANTÉ PUBLIQUE | Devant l'accroissement rapide de la résistance aux antibiotiques, les médecins hospitaliers tirent le signal d'alarme. L'enjeu ? Réduire la consommation de ces médicaments en France

PASCALE SANTI

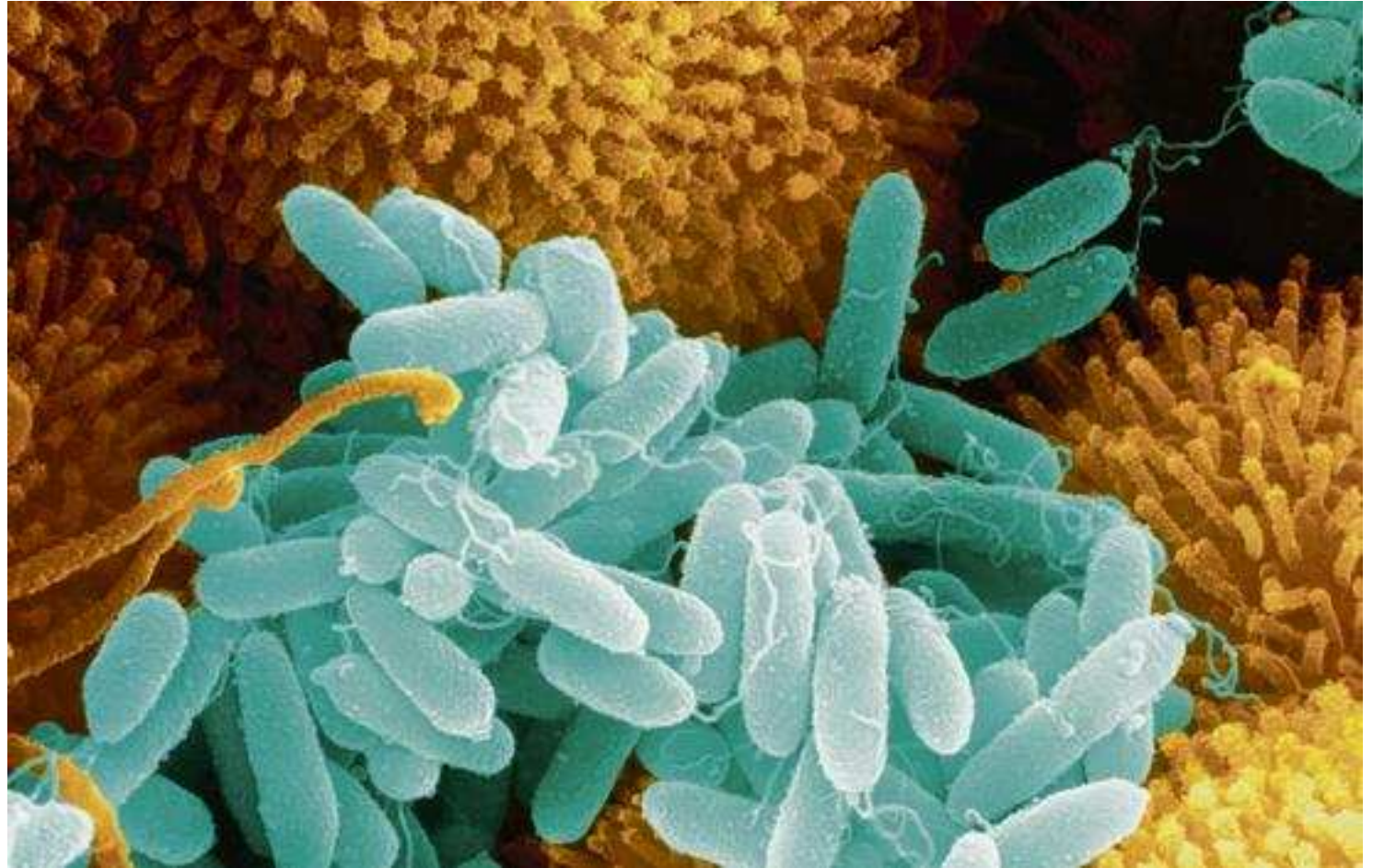
Au bout du couloir du service maladies infectieuses du centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges (Val-de-Marne), un panneau mentionne « *Isolement très strict* », en français, anglais, arabe. Un sas sépare deux chambres isolées. A l'entrée, des masques. A l'intérieur, deux patients chez qui des bactéries multirésistantes ont été identifiées dans le tube digestif. Ces malades doivent donc être isolés afin d'éviter la dissémination des bactéries. L'un est arrivé pour une insuffisance respiratoire, l'autre a effectué plusieurs séjours hospitaliers à l'étranger. Dans chacune des 31 chambres de ce service, dirigé par le docteur Olivier Patey, figure un pictogramme qui varie selon le type d'infection, de bactéries et de virus (cutanés, pulmonaires, urinaires...) et les mesures à prendre.

Si des progrès sont à noter depuis dix ans dans la diffusion de bactéries résistantes – comme le pneumocoque résistant à la pénicilline ou le staphylocoque doré résistant à la métilcilline –, la situation se dégrade en ce qui concerne les entérobactéries (bacilles), présentes dans le tube digestif de l'homme ou de l'animal, notamment les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à large spectre (EBLSE), et l'émergence de souches productrices de carbapénémases (EPC).

On parle de résistance lorsqu'une bactérie n'est plus mise hors de combat par un médicament auquel elle était jusqu'ici sensible. On peut être porteur de ces bactéries et être asymptomatique. « Plus on prescrit d'antibiotiques et/ou plus on les prescrit longtemps, plus on modifie l'écosystème digestif, et plus on exerce un impact délétère sur la flore commensale (digestive, vaginale...) », explique le professeur Vincent Jarlier, bactériologiste à la Pitié-Salpêtrière (AP-HP).

En France, 158 000 patients développent, chaque année, une infection liée à une bactérie résistant aux antibiotiques et 12 500 en meurent

L'émergence de ces résistances bactériennes de haut niveau progresse et constitue un phénomène inquiétant. « Il y en avait peu il y a quelques années. Aujourd'hui, on en voit régulièrement », constate le docteur Olivier Patey. Elles sont surveillées depuis le milieu des années 1990. C'est en 2004 que le premier épisode impliquant des EPC a en effet été signalé, précise l'Institut de veille sanitaire (InVS). Au 4 septembre 2015, 2 026 épisodes concernaient 3 417 patients. S'ils se sont stabilisés en 2013, le nombre de signalements est reparti à la hausse, notamment depuis la fin de l'été 2015, ajoute l'InVS. Les EPC les plus fréquentes sont *Klebsiella pneumoniae* (59 % des cas) et *Escherichia coli* (34 %),



La bactérie « *Pseudomonas aeruginosa* » (en bleu), responsable d'infections nosocomiales, résiste aux carbapénèmes, une classe d'antibiotiques. JUERGEN BERGER/SPL/COSMOS

deux bactéries intestinales courantes. Cette résistance est bien supérieure dans d'autres pays comme la Grèce, l'Italie ou les pays d'Europe de l'Est. En France, 158 000 patients développent, chaque année, une infection liée à une bactérie résistant aux antibiotiques et 12 500 en meurent, selon l'étude Burden BMR, de juin 2015, réalisée par l'InVS.

« Il devient très difficile de prendre en charge ces patients », constatent les cliniciens. Par exemple « *E. coli, responsable de nombreuses infections urinaires, est d'abord devenue résistante à l'amoxicilline, puis peu à peu aux céphalosporines de deuxième puis de troisième génération et désormais dans certains cas aux carbapénèmes (classe d'antibiotiques des bêta-lactamines). Ce qui peut aboutir à des impasses thérapeutiques* », explique le docteur Patey. C'est le cas de l'un de ses deux patients. Pour soigner ces malades, les règles d'hygiène doivent donc être draconiennes. Des mesures élémentaires comme le lavage des mains sont essentielles, et encore trop souvent négligées.

L'enjeu est de réduire la consommation d'antibiotiques chez l'humain comme chez l'animal, à nouveau en hausse depuis 2010, ce que dénonce la députée européenne Michèle Rivasi. La France fait figure de mauvais élève et consomme 30 % de plus que la moyenne européenne. Tout le monde se souvient du slogan « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* », lancé en... 2001, mais il semble oublié. Les associations Le Lien et AC2BMR et la Société de

pathologie infectieuse de langue française veulent faire de l'antibiorésistance une grande cause nationale. Le mésusage est encore trop souvent pointé du doigt, les antibiotiques étant souvent prescrits pour traiter des infections virales, pour lesquelles ils n'ont aucune utilité.

« Pour chaque traitement problématique, un infectiologue est joignable tous les jours dans l'établissement, et de l'extérieur par l'intermédiaire du médecin de ville », précise le docteur Patey. Un bémol : « Notre spécialité est peu valorisée, et nos conseils aux autres services ne sont pas rémunérés. Nous menons un combat avec le syndicat des infectiologues pour valoriser cette activité. » Un enjeu d'autant plus fort qu'il existe peu de recherches. Certaines anciennes molécules doivent être réutilisées.

« Les super-bactéries hantent les hôpitaux et les unités de soins intensifs du monde entier », a récemment lancé Margaret Chan, directrice générale de l'Organisation mondiale de la santé, qui appelle à la mobilisation. Des problèmes de plus en plus aigus sont liés à des dispersions de germes multirésistants à travers la planète. En Chine, des chercheurs ont découvert chez le porc et l'homme des bactéries porteuses d'un gène rendant inefficaces certains antibiotiques, dont la colistine, donnés en dernier recours quand les autres traitements ont échoué. Des résultats jugés « extrêmement inquiétants » par le professeur Liu Jianhua, de l'université agricole de Canton, principal auteur de l'étude publiée le 18 novembre dans *The Lancet Infectious*

Diseases. Pour le professeur Jarlier, la lutte contre l'antibiorésistance s'inscrit dans un combat global au même titre que la lutte contre le réchauffement climatique. Il milite ainsi pour des actions visant à réduire la contamination de l'environnement par les déchets humains et animaux, et ce au niveau mondial. ■

Les phages, une alternative ?

Face aux bactéries multirésistantes, les bactériophages ou phages (*Le Monde* du 16 juin 2012) semblent prometteurs. Ces virus prédateurs naturels des bactéries furent utilisés en France jusque dans les années 1960, puis oubliés, hormis en Russie et en Géorgie. Quelques patients ont récemment été traités en France, parfois de façon clandestine. Un essai clinique, coordonné par l'hôpital Percy d'instruction des armées, et soutenu par Pherecydes Pharma, a débuté en juillet 2015. Il teste deux cocktails de bactériophages contre les infections cutanées chez les grands brûlés. Aucun texte réglementaire européen n'autorise la phagothérapie, « mais nous espérons prochainement des autorisations temporaires d'utilisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament pour d'autres indications », indique le docteur Olivier Patey du centre hospitalier de Villeneuve-Saint-Georges qui, avec les Hospices civils de Lyon et Pherecydes Pharma, a lancé début 2015 un essai de bactériophages contre les infections ostéo-articulaires dues aux staphylocoques. Un colloque, destiné à sensibiliser les pouvoirs publics sur l'intérêt de cette alternative, est organisé à l'Assemblée nationale le 18 février.

L'amitié chez le chimpanzé, un pacte de confiance

Le primate se montre généreux, au risque de tout perdre, avec des congénères qui lui sont proches

OLIVIER DESSIBOURG

« *Le Temps* », Lausanne

Tahir la confiance de l'amitié, violer le plus saint de tous les pactes, (...) ce ne sont point là des fautes, ce sont des bassesses d'âme et des noirceurs. » L'histoire ne dit pas si Jean-Jacques Rousseau fréquentait des primatologues. Mais le philosophe aurait probablement été intéressé par les recherches de ceux de l'Institut Max Planck d'anthropologie évolutionniste de Leipzig (Allemagne). Celles-ci montrent aujourd'hui, à travers des études sur des chimpanzés, à quel point l'amitié fondée sur la confiance est une inclination réciproque ancrée déjà chez l'ancêtre autant de l'homme que d'autres prima-

tes. Autrement dit, que ce sentiment n'est de loin pas propre à *Homo sapiens*.

Ces conclusions, publiées le jeudi 14 janvier dans la revue *Current Biology*, nourrissent un champ de recherches assez récent, nommé « économie comportementale », qui se focalise davantage sur les comportements humains que seulement sur les forces abstraites des marchés pour comprendre les prises de décision en économie.

Soutenir la vie en groupe

L'idée, comme le résume le célèbre primatologue Frans de Waal (université Emory d'Atlanta) dans un article du *Scientific American*, est de « montrer que les tendances et préoccupations économiques basiques de l'homme – la

réciprocité, la répartition des gains ou la coopération – ne sont pas l'apanage de notre seule espèce, mais qu'elles ont évolué chez d'autres animaux pour les mêmes raisons que chez nous : aider chaque individu à tirer au mieux profit de ses congénères sans nuire aux intérêts communs qui soutiennent la vie en groupe ».

« Nous souhaitons vérifier si les chimpanzés – parmi nos plus proches cousins, qui "descendent" d'un ancêtre commun avec *Homo sapiens* il y a entre 5 à 7 millions d'années, faisaient davantage confiance aux pairs avec lesquels ils sont plus intimement liés », dit Jan Engelmann, auteur de l'étude. Son équipe a observé durant cinq mois 15 chimpanzés vivant dans un sanctuaire naturel kényan, afin d'identifier lesquels

avaient le plus d'affinités entre eux. Ils ont ensuite impliqué deux de ces primates, « amis » ou non, dans une expérience.

Le premier avait le choix : soit tirer vers lui une corde avec, au bout, une récompense immédiate sous forme de nourriture, mais de loin pas l'aliment qu'il préfère ; soit actionner un autre lien amenant un réceptacle, où un mets de choix a été placé, vers son congénère, cela en espérant que ce dernier partage ce festin avec lui. En d'autres mots, le second cas présente le potentiel d'une situation gagnant-gagnant intéressante, mais uniquement si le premier cobaye fait confiance au second. Chaque singe a interagi douze fois avec ses amis, puis autant avec ses « non-amis ».

Au final, « les chimpanzés avaient largement plus tendance à mettre volontairement les vivres à disposition du partenaire de jeu – donc de choisir une option plus risquée mais potentiellement plus juteuse – lorsqu'il s'agissait d'un ami », résume Jan Engelmann. « Ces résultats montrent que, chez les chimpanzés aussi, l'on tend à faire plus confiance à un ami qu'à un congénère moins proche, comme Frans de Waal. De surcroît, ils montrent que les singes ne sont pas sensibles à une réciprocité immédiate. Cette conclusion peut sembler surprenante, tant l'accent est souvent mis sur ce concept dans les recherches animales. Mais dans une amitié stable, humaine ou simiesque donc, on ne fait pas sans arrêter le décompte des échanges de bons procédés, ce qui néces-

siterait beaucoup de mémoire et d'énergie. En réalité, l'on mise sur des bénéfices à plus long terme. »

Pour Jan Engelmann aussi, il ne peut s'agir d'une « confiance stratégique » de la part du singe tirant les ficelles ; on peut penser qu'après douze essais les cobayes en jeu auraient simplement pu apprendre comment obtenir la meilleure nourriture. « Mais, dans ce cas, les statistiques auraient dû être moins différenciées selon qu'on soit en présence d'amis ou pas. » Selon le primatologue, une forme de « confiance émotionnelle », fondée sur l'identité des partenaires, entre bien en jeu. « Un lien affectif au long cours dont il faut tenir compte lorsque l'on étudie des interactions sociales ponctuelles au sein de groupes d'animaux. » ■