



L'antibiorésistance

un enjeu de taille

Depuis la découverte des antibiotiques, des résistances sont apparues chez les bactéries. Ce phénomène naturel représente aujourd'hui un problème majeur et mondial en termes de santé publique. De nombreux facteurs interviennent dans le développement des résistances aux antibiotiques. Ainsi, leur utilisation tant en médecine humaine que vétérinaire crée une pression sélective favorable aux bactéries résistantes. La production de nouvelles molécules est difficile. De surcroît, la propagation des résistances de par le monde est extrêmement rapide (Rapport OECD, 2018), accentuée par la libre circulation des personnes et des biens, ainsi que par le transport international du bétail. Les résistances se transmettent par différentes voies entre animaux et humains (Cf. Figure 1), ce qui complique encore la lutte.

Plusieurs organisations internationales tirent pourtant la sonnette d'alarme depuis de nombreuses années. En 2010, l'OMS, l'OIE et la FAO se sont associées pour décider des mesures de lutte contre l'antibiorésistance. Elles s'inscrivent dans le concept « One Health », défini comme « une stratégie mondiale visant à développer les collaborations et communications interdisciplinaires dans tous les aspects des soins de santé pour les personnes, les animaux et l'environnement » (One Health initiative, 2010).

C'est dans ce contexte que l'Arrêté Royal du 21 juillet 2016 a vu le jour. Selon ce dernier, certains antibiotiques notamment les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3G/C4G), ont été classés en tant qu'antibiotiques « critiques », dont l'usage est

restreint et réglementé, en médecine vétérinaire des animaux de production. Leur utilisation n'est autorisée qu'après un test de sensibilité ayant mis en évidence l'efficacité de ces seuls antibiotiques sur la bactérie responsable de l'infection et l'absence d'efficacité d'autres antibiotiques.

Plus de deux ans après la mise en place de cette réglementation, où en sommes-nous ? La diminution d'utilisation des antibiotiques « critiques » en médecine bovine a-t-elle un impact sur les résistances observées à l'antibiogramme ? Comment ces résistances évoluent-elles ?

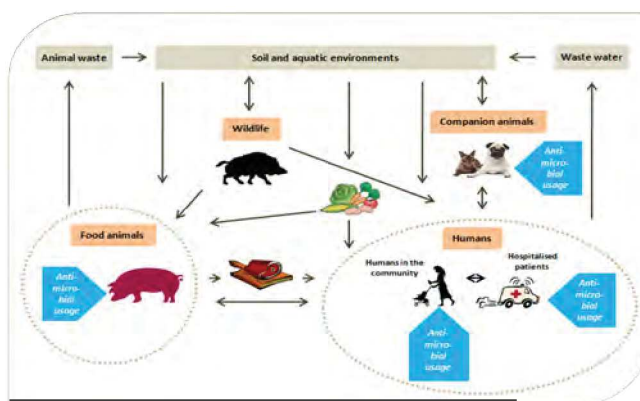


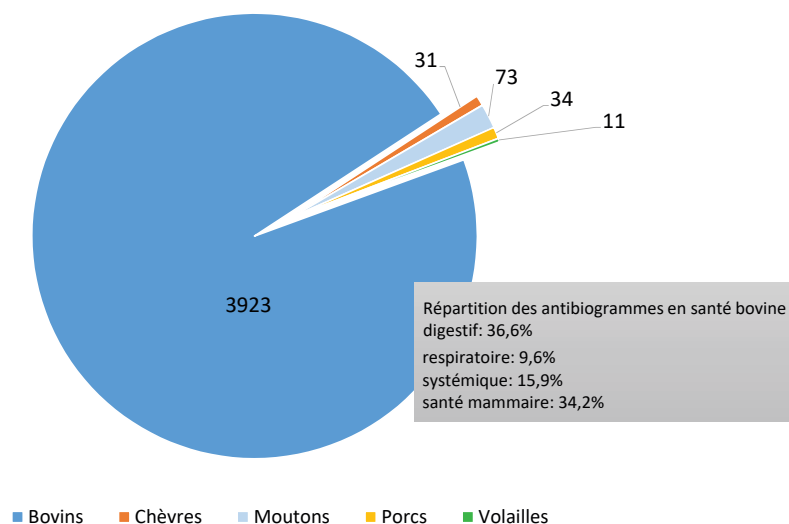
Fig.1: Voies de transmission des résistances entre différents réservoirs
Source: www.amcra.be

Antibiotiques et antibiogrammes

Les tests de sensibilité aux antibiotiques des bactéries sont réalisés via des antibiogrammes, par la méthode de diffusion sur gélose (selon la norme AFNOR UN47107). Des pastilles contenant un antibiotique sont déposées sur une gélose spécifique (Mueller Hinton) pour la réalisation des antibiogrammes. Les résultats sont ensuite lus et interprétés selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM). Les antibiotiques testés dépendent donc directement de ces référentiels.

Les résultats proviennent d'antibiogrammes réalisés entre janvier 2013 et décembre 2018. Le nombre d'antibiogrammes, en 2018, est similaire à 2017. Plus de 95 % sont réalisés dans l'espèce bovine et concerne *E. coli* dans 55 % des cas. Cette population se décline en souches majoritairement d'origines digestive et mammaire, et dans une moindre mesure septicémique ou respiratoire.

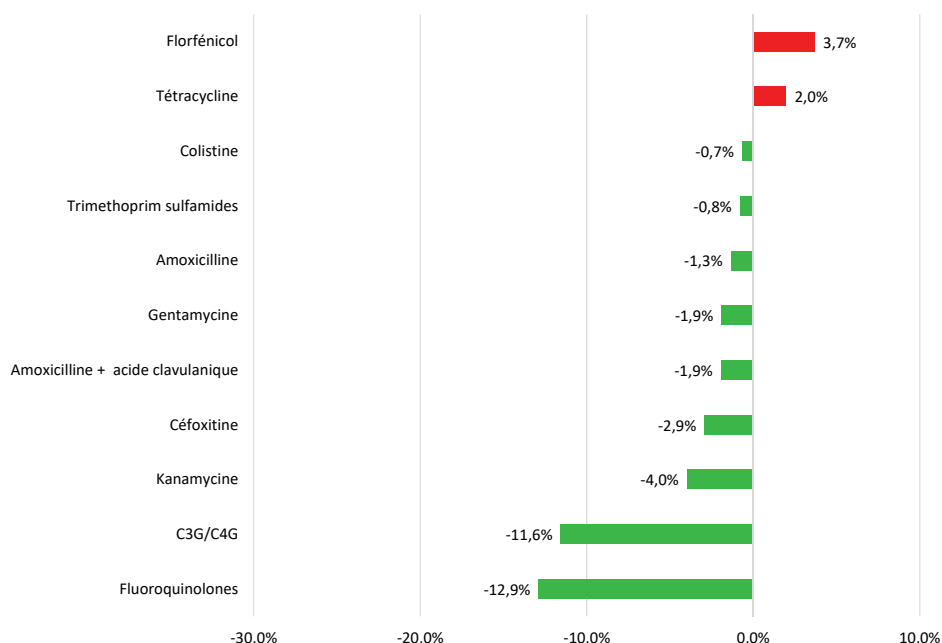
Graphique 1 : Répartition des antibiogrammes en fonction des espèces animales



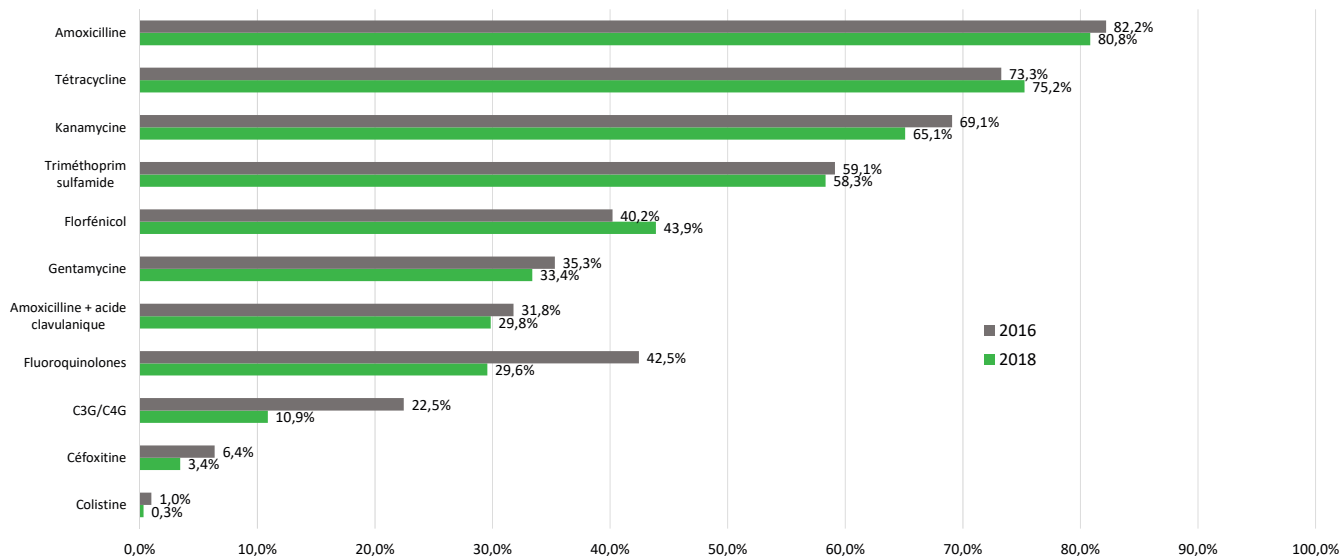
Il n'en demeure pas moins que la résistance, dans ces populations, reste considérée comme élevée pour les fluoroquinolones, selon la classification proposée par l'EFSA. Pour les C3G/C4G, la situation s'améliore nettement puisque le niveau de résistance atteint en 2018 rejoint celui d'une population considérée « faiblement résistante ».

Il n'en va malheureusement pas de même pour la majorité des molécules dites « non critiques » puisque ces populations colibacillaires leur présentent des niveaux de résistance « élevés à extrêmement élevés » (graphique 3).

Graphique 2 : Evolution de l'antibiorésistance entre 2016 et 2018 chez les colibacilles bovins (à l'exclusion de la santé mammaire)



Graphique 3 : Niveaux de résistance des populations colibacillaires chez les bovins (à l'exclusion de la santé mammaire)



Classification des niveaux de résistance dans les populations bactériennes selon l'EFSA

Rare à faible 0% à 10%	Modérée > 10% à 20%	Elevée >20% à 50%	Très élevée >50% à 70%	Extrêmement élevée >70%
---------------------------	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------------

Conclusions

Quelques années seulement après la mise en place d'une législation, **une diminution des résistances aux molécules critiques est observée**, indiquant a priori son efficacité. **A contrario, une augmentation de la résistance à quelques molécules dites « non critiques » est observée**. Ceci étant probablement la conséquence de leur utilisation plus fréquente qu'auparavant, le choix des antibiotiques autorisés étant désormais restreint. Il est évident qu'il faudra maintenir la surveillance des résistances dans les années à venir, tant pour les molécules dites critiques que pour les autres. Cela doit également nous rappeler que tout usage d'antibiotique doit être réfléchi et raisonné et que les recommandations d'utilisation gardent tout leur sens... Comme le résume si bien le slogan : « **Les antibiotiques, c'est pas automatique !** ».

Bactériologie

Focus

β-lactamines & antibiorésistance

Les β-lactamines, aussi appelées β-lactames, constituent une famille d'antibiotiques divisée en plusieurs classes, mais partageant une particularité d'où la famille tient son nom : la présence d'un cycle β-lactame (Cf. Figure 1). En bloquant la synthèse de la paroi au moment de la division de la bactérie, ce cycle attribue à l'antibiotique une activité bactéricide. Si le cycle β-lactame est rompu, l'antibiotique devient inactif, ce qui arrive lorsque les bactéries produisent une β-lactamase. En ouvrant le cycle (Cf. Figure 1), cette enzyme spécifique confère à la bactérie qui la produit sa résistance.

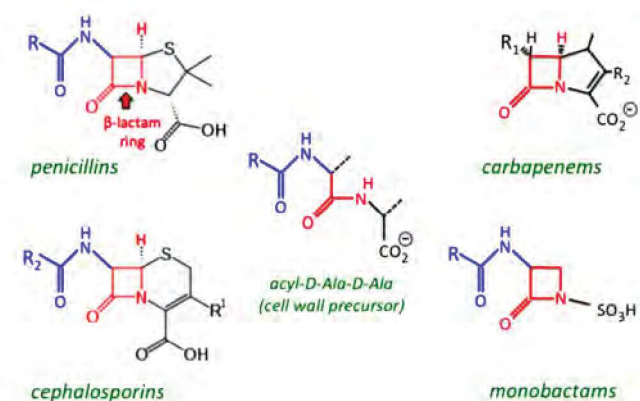
En rouge, le cycle β-lactame, commun à toutes les molécules de cette famille. Ce cycle mime la forme de la séquence peptidique D-Ala-D-Ala terminale (en rouge, au centre de la figure), le substrat original des protéines liant la pénicilline qui forment les liaisons entre les peptidoglycans lors de la synthèse de la paroi cellulaire.

En bleu, la similitude des chaînes latérales, induisant une liaison étroite qui inhibe l'activité enzymatique et donc la formation de la paroi cellulaire.

La flèche rouge représente la liaison hydrolysée par les β-lactamases.

Figure 1: Représentation de la structure des différentes classes de β-lactamines

Source de l'image: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/betalactam_pharm



Résistances d'*Escherichia coli* chez le bovin

Différents types de résistance sont observés et peuvent être classés selon le profil noté à l'antibiogramme (Figure 2). On décrit ainsi les résistances de type classique (C), avec une résistance aux aminopénicillines mais non aux différentes générations de céphalosporines et carbapénèmes. Ensuite viennent les β-lactamases à spectre étendu (BLSE), qui comme leur nom l'indique présentent un spectre d'action étendu aux céphalosporines, notamment de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Les bactéries productrices de céphalosporinases (AmpC) sont résistantes à toutes les classes de β-lactamines à l'exception des carbapénèmes. Enfin, les carbapénémases (CPE) confèrent une résistance à toutes les β-lactamines.

Dans nos populations colibacillaires, le graphique 1 révèle de manière édifiante la tendance vers la hausse de la résistance de type classique, tandis que les résistances de type BLSE/AmpC diminuent.

Ces résistances sont médiées par différents gènes qui permettent la production de β-lactamases, chacune ayant ses spécificités. Dans les isolats bovins analysés, une majorité de résistances de type classique est observée, suivie par des BLSE et quelques AmpC. Aucune carbapénémase n'a, à ce jour, été mise en évidence. Une partie des isolats présentant des résistances à l'antibiogramme a été analysée génétiquement. Il ressort que les BLSE sont codées par des gènes blaCTX-M tandis que les rares AmpC sont codées soit par blaCMY II soit par blaDHA. De plus, une majorité des isolats présentent le gène blaTEM-1/2, qui confère une résistance de type C, seul ou en association avec un autre gène bla.

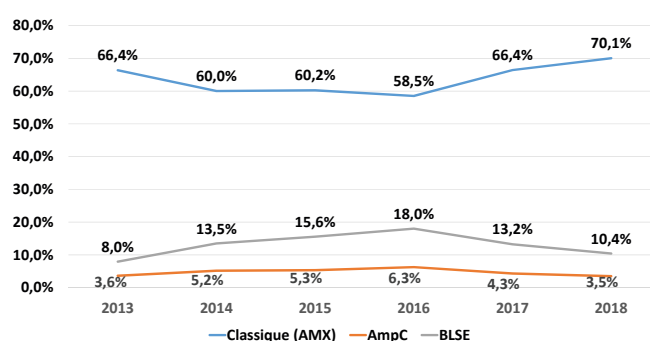
Comprendre l'origine des résistances est une étape indispensable afin de lutter contre leur développement et leur dissémination. La recherche ne cesse de progresser dans ce sens, comme l'ont prouvé ces dernières décennies. Cependant, les bactéries évoluent rapidement et nous surprendront toujours par leur capacité d'adaptation sans pareil.

Figure 2: Phénotypes de résistance observés à l'antibiogramme

Antibiotiques	AMX	AMC	XNL	CFQ	FOX	MER
Classique	R	S/I/R	S	S	S	S
BLSE	R	I/R	(S/I)/R	(S/I)/R	S	S
AmpC	R	R	(S/I)/R	(S/I)/R	R	S
CPE	R	R	R	R	R	R

AMX: amoxicilline - AMC: amoxicilline et acide clavulanique - XNL: ceftiofur - CFQ: cefquinome
CTX: céfotaxime - CTC: céfotaxime et acide clavulanique - FOX: céfoxime - MER: mérépénème

Graphique 1: Evolution des principaux types de résistance aux β-lactamines chez les *E. coli* d'origine bovine



Abréviations

AMCRA: Centre of expertise: AntiMicrobial Consumption and Resistance in Animals

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations

OIE: Organisation Mondiale pour la Santé Animale

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

Sources bibliographiques

- Arrêté Royal du 21 juillet 2016. Arrêté royal relatif aux conditions d'utilisation des médicaments par les médecins vétérinaires et par les responsables des animaux: http://www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-21-juillet-2016_n2016024152.html

www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-21-juillet-2016_n2016024152.html

- OECD (2018), Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>
- One Health initiative: <http://www.one-healthinitiative.com/about.php>
- "β-lactamase-encoding gene identification by micro-arrays in phenotypically resistant pathogenic *Escherichia coli* from young calves in Wallonia, Belgium," Guérin V, World Buiatrics Congress 2019, Sapporo, 28/08-01/09 2019.