

Les bactéries résistantes aux antibiotiques

Depuis leur découverte et leur utilisation lors de la Seconde Guerre mondiale, les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité par maladie infectieuse au cours du XX^e siècle. Cependant, l'utilisation massive – et bien souvent irraisonnée – de ces “médicaments miracles”, chez l'homme comme chez l'animal, a conduit à l'apparition accélérée de bactéries résistantes aux antibiotiques. Combinée à la raréfaction des nouveaux antibiotiques mis sur le marché ces dernières années, cette augmentation des résistances bactériennes à l'échelle mondiale représente une menace majeure pour la santé publique. L'apparition récente de bactéries multi-résistantes (BMR) insensibles à la plupart, voire à tous les antibiotiques disponibles, fait craindre un retour à l'ère

pré-antibiotiques. D'ores et déjà apparaissent des cas d'impasses thérapeutiques, infections intractables conduisant à l'amputation, voire au décès du patient. Le coût humain et économique des infections à BMR ne cesse de croître. La France, qui reste l'un des plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe en médecine humaine et vétérinaire, mène depuis les années 2000 des actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques qui ont permis quelques progrès, mais beaucoup reste à faire. La situation sanitaire actuelle appelle au renforcement des mesures visant à diminuer la consommation d'antibiotiques – notamment des molécules de dernier recours – chez l'homme comme chez l'animal, et à développer de nouvelles stratégies anti-infectieuses. ■

PROPOSITIONS

- 1 Promouvoir la coordination par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'un réseau mondial de surveillance et d'alerte des bactéries multi-résistantes.
- 2 Rationaliser les prescriptions d'antibiotiques chez l'homme :
 - en envoyant chaque année à tous les médecins leur profil de prescription d'antibiotiques ;
 - en soutenant la création de centres interrégionaux de conseil en antibiothérapie et en renforçant le rôle du médecin antibioréférent à l'hôpital ;
 - en encourageant la recherche de nouveaux tests rapides d'orientation diagnostique.
- 3 Réduire drastiquement la consommation d'antibiotiques critiques pour l'homme chez l'animal, soit par des engagements volontaires de l'ensemble des filières, soit par des interdictions réglementaires.
- 4 Développer notre arsenal thérapeutique :
 - en renforçant les aides publiques à la recherche sur le long terme de nouveaux antibactériens et de moyens de prévention des infections ;
 - en clarifiant le statut réglementaire de la phagothérapie et en mettant en place un programme de recherche afin d'évaluer son potentiel thérapeutique.

LES ENJEUX L'antibiothérapie est l'un des plus grands succès médicaux du siècle passé. À la suite de la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 et de son utilisation à partir de la Seconde Guerre mondiale, de nombreuses familles d'antibiotiques ont été découvertes, permettant de faire considérablement reculer la mortalité par maladie infectieuse au cours du XX^e siècle. Combinés à certains vaccins antibactériens, les antibiotiques se sont révélés efficaces pour lutter contre les grandes maladies épidémiques : tuberculose, lèpre, peste, etc.

Ces progrès majeurs sont aujourd'hui menacés par l'inquiétante augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques – liée notamment à leur surconsommation chez l'homme et l'animal – et la raréfaction des nouvelles molécules mises sur le marché.

L'Organisation mondiale de la santé a ainsi dédié en 2011 la journée mondiale de la santé à la résistance aux antibiotiques, avec pour titre "pas d'action aujourd'hui, pas de traitement demain".

Ces dernières années, des progrès ont été réalisés dans de nombreux pays du fait d'une prise de conscience de cette menace pour la santé publique à l'échelle mondiale, mais ils restent encore insuffisants, notamment en termes de surveillance, de maîtrise des infections et de la consommation chez l'homme et l'animal et de développement de l'arsenal thérapeutique.

LES BACTÉRIES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES, UN ENJEU MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Comment s'expliquent l'émergence et la propagation des résistances bactériennes ?

L'augmentation des résistances bactériennes est étroitement corrélée à l'usage des antibiotiques⁽¹⁾ (encadré 1). Leur mauvaise utilisation telle qu'un traitement mal adapté, arrêté trop tôt, ou trop peu dosé, va tuer essentiellement les bactéries les plus sensibles, et favoriser

la sélection des plus résistantes. Mais le facteur clé favorisant le développement des résistances est la **surconsommation** d'antibiotiques, **chez l'homme comme chez l'animal**. Dans les pays en développement, la **contrefaçon** de médicaments sous-dosés et la **vente libre** d'antibiotiques contribuent aussi au renforcement des résistances.

Les maladies infectieuses peuvent être causées par des bactéries, mais également des virus, des champignons ou des parasites. Les antibiotiques sont des molécules chimiques, d'origine naturelle ou synthétique, qui **tuent spécifiquement les bactéries**, ce qui les rend **par définition inefficaces en cas d'infection d'origine non bactérienne**. Pour autant, on estime que dans 40 % des cas à l'hôpital et dans 60 % des cas en ville, des antibiotiques sont inutilement prescrits contre des virus⁽²⁾ (en cas d'angine par exemple), contribuant à leur surconsommation.

Encadré 1

Les résistances bactériennes, quelques notions de base

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires, d'une taille de l'ordre du micron. Elles sont **omniprésentes dans notre environnement**, et nous hébergeons nous-mêmes (à la surface de notre peau, de nos muqueuses et de notre intestin) dix fois plus de bactéries que de cellules humaines nous constituant. Ces bactéries naturellement présentes dans l'organisme, appelées "**flores commensales**", ne provoquent pas de maladie dans des circonstances normales et constituent même une barrière naturelle contre les bactéries pathogènes (*i.e.* causant des maladies). Les bactéries ont des capacités particulièrement importantes à **s'adapter à leur environnement** et dans la nature, certaines possèdent des mécanismes de **résistance "naturelle" aux antibiotiques**.

Cependant l'**utilisation massive des antibiotiques** chez l'homme et chez l'animal depuis soixante ans a créé une **pression de sélection** qui favorise la dissémination de **souches résistantes** aux antibiotiques. Par **mutation naturelle**, certaines souches deviennent résistantes et, sous la pression des antibiotiques, seules ces dernières survivent. Par ailleurs, elles peuvent se transmettre entre elles leur **gène de résistance** aux antibiotiques⁽³⁾, lorsque celui-ci est porté par un élément génétique mobile (par exemple un plasmide, morceau d'ADN que les bactéries peuvent s'échanger entre elles). Les environnements caractérisés par de forts niveaux d'antibiotiques peuvent ainsi constituer de véritables **réservoirs de bactéries résistantes** : c'est le cas des hôpitaux, où ces dernières causent une part importante des infections nosocomiales⁽⁴⁾, mais également des élevages.

Au fur et à mesure du temps, une bactérie peut **développer ses capacités de résistance**. On observe ainsi une

[1] Goosens H. et al. (2005), "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross national database study", *Lancet*.

[2] <http://www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/problematique.htm>.

[3] Un gène de résistance va par exemple permettre la fabrication d'une protéine capable de dégrader l'antibiotique.

[4] Infection contractée dans un établissement de santé.

évolution préoccupante de bactéries résistant initialement à seulement quelques antibiotiques, puis à plus de trois classes d'antibiotiques (BMR, bactéries multi-résistantes), puis à leur quasi-totalité (BHR, bactéries hautement résistantes), voire à tous les antibiotiques disponibles (bactéries toto-résistantes).

La surconsommation d'antibiotiques conduit à ce que des microbes banals deviennent résistants aux médicaments de première intention et incitent les médecins à utiliser d'emblée les traitements de dernier rempart, notamment les antibiotiques à large spectre⁽⁵⁾.

La surutilisation des antibiotiques est également massive dans l'agro-alimentaire. Dans les élevages les antibiotiques ont été utilisés comme facteurs de croissance dans l'Union européenne jusqu'à leur interdiction en 2006. Cette pratique perdure dans les autres pays, comme les États-Unis. De plus, la surutilisation d'antibiotiques persiste notamment en traitements préventifs. D'après l'OMS, au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde sont ainsi destinés aux animaux⁽⁶⁾. Les BMR issues des élevages peuvent ensuite se transmettre à l'homme (soit directement soit *via* la chaîne alimentaire). L'impact de la diffusion des BMR dans l'environnement (sol et eau) reste largement inconnu.

Une accélération du phénomène de résistance

Les niveaux de résistance aux antibiotiques ont considérablement augmenté à l'échelle mondiale ces trente dernières années, en corrélation avec leur usage massif. Si quelques pays ont anticipé ce risque et mis en place précocement des politiques de contrôle de l'usage des antibiotiques et d'hygiène pour prévenir les transmissions croisées⁽⁷⁾, l'importation de bactéries résistantes fait que tous les pays sont concernés par cette menace globalisée.

Au sein de l'Union européenne, il a été estimé qu'au moins 25 000 patients décèdent chaque année d'une infection due à l'une des cinq BMR les plus fréquentes. Le surcoût en termes de dépenses de santé et les pertes de productivité dus aux décès et aux prolongations de maladies sont estimés dans cette étude à plus de 1,5 milliard d'euros par an⁽⁸⁾.

Les épidémies à bactéries résistantes aux antibiotiques se multiplient et évoluent rapidement au cours du temps. À l'échelle mondiale, l'OMS estime que sur les 8 à

10 millions de nouveaux cas de tuberculose apparaissant chaque année, 440 000 correspondent à une forme multi-résistante, causant *a minima* 150 000 décès. Par ailleurs, des cas de tuberculose résistant à la quasi-totalité des antibiotiques (BHR) ont été signalés dans 64 pays.

Depuis le début des années 2000, une épidémie à *Staphylocoque doré* résistant à la méthicilline⁽⁹⁾ (SARM) appelé USA300, sévit en ville aux États-Unis, confirmant la diffusion des résistances bactériennes hors de l'hôpital. En 2005, 94 000 personnes ont été gravement atteintes par un SARM aux États-Unis, causant 19 000 décès⁽¹⁰⁾, soit une mortalité supérieure à celle combinée du SIDA et de la tuberculose dans ce même pays.

En 2003, la première épidémie d'*Acinetobacter baumannii* a éclaté chez des soldats rapatriés d'Irak. Cette bactérie opportuniste (*i.e.* qui n'infecte des hôtes que lorsque leur état de santé est fragilisé), résistant, dans certains cas, à tous les antibiotiques, est devenue un problème majeur dans nombre d'hôpitaux, les chaînes d'évacuation des soldats blessés en Irak ayant involontairement servi de canal de propagation pour la bactérie. En France, l'Institut national de veille sanitaire (InVS) a aussi récemment signalé des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI), dont la part dans les infections nosocomiales est passée de 2 % à 3 % entre 2003 et 2008, à 11,1 % sur les cinq premiers mois de 2011, pour une létalité de 17 %.

L'émergence de souches résistant à la plupart, voire à tous les antibiotiques, fait craindre un retour à l'ère pré-antibiotiques, où le nombre de maladies infectieuses intractables augmenterait à nouveau. Par ailleurs, certaines interventions médicales deviendraient de plus en plus risquées (greffes d'organe, chimiothérapies, etc.). En Inde, se sont ainsi développées des entérobactéries⁽¹¹⁾ NDM1⁽¹²⁾, résistantes à quasi tous les antibiotiques et qui se sont très rapidement propagées dans le reste du monde (Europe, États-Unis, Canada, Australie, etc.).

Les niveaux de résistances bactériennes sont très hétérogènes selon les pays et les bactéries. En Europe par exemple, la proportion de SARM va de moins de 1 % en Norvège et Suède, à plus de 25 % dans le sud de l'Europe (Espagne, Italie, Grèce, Portugal, etc.), selon un gradient nord/sud très marqué (*figure 1*), résultant notamment de stratégies de prévention des transmissions et de maîtrise des consommations d'antibiotiques plus ou moins précoces et strictes.



[5] L'ensemble des bactéries sensibles à un antibiotique constitue son spectre d'activité.

[6] OMS (2001), *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*.

[7] Transmissions des bactéries entre patients *via* les mains, les instruments ou l'environnement hospitalier.

[8] ECDC et EMEA (2009), *The Bacterial Challenge : Time to React*.

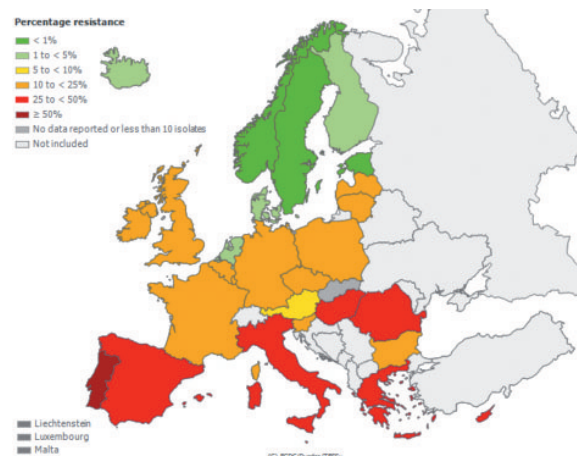
[9] Le SARM, qui résiste à la méthicilline mais aussi à d'autres antibiotiques, peut se transmettre par contact physique direct ou indirect (*via* des surfaces contaminées par exemple).

[10] Zeller J. et al. (2007), "MRSA infections", *JAMA*.

[11] Très grande famille de bactéries à double paroi que l'on retrouve notamment dans l'intestin, et qui comporte des bactéries inoffensives mais également un nombre important de pathogènes, tels que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Yersinia pestis* (agent de la peste), etc.

[12] New Delhi metallo- β -lactamase 1.

Figure 1
Pourcentage de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM) en 2010 en Europe



Source : EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network).

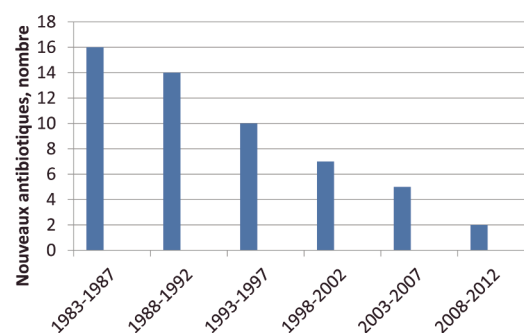
Les niveaux de résistances varient également au cours du temps selon les bactéries concernées⁽¹³⁾. Le niveau moyen de SARM en Europe est toujours élevé (17,4 %), mais tend à baisser ces dernières années, à la suite de la mise en place de programmes de maîtrise des contaminations à l'hôpital. En revanche, la tendance est inverse pour les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.), dont les souches multi-résistantes (les EBLSE, entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu), voire hautement résistantes (les EPC, entérobactéries productrices de carbapénèmes), sont en augmentation constante depuis dix ans dans l'Europe entière.

La France se trouve généralement dans la moyenne européenne en termes de résistance. Le niveau de SARM est en diminution régulière depuis 2001 (33 % en 2001 contre 21,6 % en 2010). En revanche, les résistances parmi les entérobactéries et les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont en augmentation constante⁽¹⁴⁾. Les EPC, particulièrement préoccupantes car résistantes à quasi tous les antibiotiques, restent rares en France mais sont néanmoins en progression. Afin d'éviter une situation endémique équivalente à celle des SARM et EBLSE, elles font l'objet d'une surveillance et d'un contrôle précoce (notamment par le dépistage et l'isolement des patients transférés depuis des zones endémiques), qui a fait ses preuves dans la maîtrise de l'émergence d'entérococcus résistants aux glycopeptides (ERG).

La raréfaction des nouveaux antibiotiques, combinée à l'augmentation des résistances, constitue une véritable menace pour la santé publique

Pendant de nombreuses années, la découverte et la commercialisation de nouveaux antibiotiques ont permis de répondre aux impasses thérapeutiques générées par le développement des mécanismes de résistance. Aujourd'hui cependant, les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont rares, du fait notamment de la baisse d'investissement des leaders pharmaceutiques dans ce domaine (figure 2). En effet, le développement de ces médicaments – dont la consommation est très ponctuelle – est devenu moins rentable pour l'industrie pharmaceutique que ceux ciblant des pathologies chroniques. De plus, les antibiotiques les plus faciles à mettre au point ont déjà été commercialisés, et les rares nouvelles molécules ont tendance à être réservées aux impasses thérapeutiques, diminuant d'autant la taille du marché pour les industriels. Cela conduit à un décalage dangereux entre le poids croissant des infections à BMR et les rares nouveaux antibiotiques commercialisés pour y faire face.

Figure 2
Nombre de nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine) par périodes de cinq ans



Source : Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2011), "Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives", *Clinical infectious diseases*.

On constate en particulier un manque de nouveaux antibiotiques dirigés contre les bactéries à Gram négatif⁽¹⁵⁾ multi-résistantes, particulièrement préoccupantes à l'échelle mondiale⁽¹⁶⁾.

Avec la propagation des BMR et l'absence de nouvelles molécules, les impasses thérapeutiques risquent de se multiplier.



[13] ECDC (2011), *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2010 – Annual Report of the EARS-Net*.

[14] La résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *E. coli* est passée de 1 % en 2005 à 7 % en 2010, et chez *Klebsiella pneumoniae* de 4 % en 2005 à 17,8 % en 2010. Source : InVS.

[15] Les bactéries à Gram négatif (ex. : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) possèdent une double paroi. Les bactéries à Gram positif (ex. : SARM) sont dotées d'une paroi simple.

[16] En 2009, seuls 15 antibiotiques susceptibles d'être actifs contre les BMR étaient en cours de développement, dont uniquement 2 molécules – à un stade précoce, donc non disponibles sous peu pour les patients – dirigées contre les bactéries à Gram négatif multi-résistantes. Source : IDSA (2009).

❖ LA FRANCE PROGRESSE DANS LA LUTTE CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES MAIS RESTE L'UN DES PLUS GROS CONSOMMATEURS EN EUROPE

La lutte contre l'émergence et la propagation des résistances bactériennes s'appuie sur **quatre piliers**, déclinés dans le dernier **plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016)** : la **surveillance**, la **prévention des infections**, la **maîtrise des consommations** d'antibiotiques et le développement de **solutions thérapeutiques** (nouveaux antibiotiques et traitements alternatifs).

■ Surveillance

La France bénéficie d'un **bon système de surveillance** des résistances aux antibiotiques (*via* différents réseaux coordonnés par l'InVS) et de leur consommation (suivie par l'ANSM) à l'hôpital. La **surveillance en ville** (résistance et consommation) **reste encore largement à structurer**. La grande hétérogénéité des systèmes d'information utilisés dans les laboratoires de ville rend notamment **peu accessibles les données de résistance**. La surveillance est également à **renforcer en médecine vétérinaire**.

■ Prévention des transmissions

La France a progressé dans la **maîtrise des transmissions** de SARM en milieu hospitalier en étant notamment l'un des pays précurseurs en matière de campagnes d'hygiène des mains, bien qu'il reste des **marges de progrès**⁽¹⁷⁾, en ville en particulier.

Les **procédures de dépistage et d'isolement** des patients porteurs de BMR sont quant à elles **très variables** selon les hôpitaux. Leur mise en place n'est pour l'instant recommandée **que dans certains cas spécifiques**, comme le dépistage des ERG et EPC pour les patients rapatriés de l'étranger ou celui du SARM en réanimation pour les patients à haut risque infectieux (par exemple les dialysés chroniques). Dans les autres cas, le dépistage est laissé à l'**appréciation des établissements de soins** et se fait par identification de facteurs de risque (selon l'état du patient, le type de service et la situation épidémique ou non des souches, etc.). En outre, les **capacités logistiques** des laboratoires d'analyses biologiques peuvent parfois entraver le dépistage des BMR.

■ Consommation

Alors que la France était la **première consommatrice** d'antibiotiques en médecine humaine en Europe au **début des années 2000**, la consommation totale d'anti-

biotiques (médecine de ville et hôpital) a **diminué de 16 % entre 2000 et 2010**. Cette baisse est le résultat des efforts de maîtrise des consommations et de rationalisation de la prescription promus par les deux premiers plans nationaux (plans 2001-2005 et 2007-2010). La **campagne grand public** menée par l'assurance maladie "les antibiotiques, c'est pas automatique" à partir de 2002 a ainsi eu un très bon effet pendant les cinq premières années⁽¹⁸⁾.

Toutefois, on observe une **légère reprise à la hausse** des consommations **depuis 2009**, malgré la nouvelle campagne "les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts". En 2011, la France reste **l'un des plus gros consommateurs** d'Europe en médecine humaine⁽¹⁹⁾.

Dans le **domaine vétérinaire**, la France est le **deuxième consommateur européen** d'antibiotiques en tonnage absolu (1 011 tonnes en 2010, soit environ deux fois plus que chez l'humain). Elle occupe le sixième rang européen en quantité ramenée par animal⁽²⁰⁾.

Si l'ensemble des plans nationaux adoptés par la France attestent d'une **prise de conscience** et ont permis des **progrès**, les efforts doivent se poursuivre et les **moyens nécessaires** aux nombreuses actions envisagées être alloués à leur déploiement, cela au regard du coût – humain et économique – de la propagation des résistances bactériennes.

❖ LES BONNES PRATIQUES, EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER, PERMETTENT DE DESSINER UNE STRATÉGIE GLOBALE ET EFFICACE

Ces dix dernières années la communauté internationale s'est mobilisée de façon croissante pour lutter contre la mondialisation des résistances bactériennes⁽²¹⁾. Considérant que les **efforts actuels sont insuffisants**, la **Commission européenne** préconise une plus forte mobilisation des États, combinant médecine humaine et élevages⁽²²⁾. Les actions menées par l'OMS et l'UE et les nombreuses **initiatives étrangères** peuvent conforter les **préconisations des derniers plans antibiotiques français** et inspirer les actions de lutte complémentaires.

■ Consolidation des réseaux de surveillance

À l'échelle mondiale, il existe de nombreux réseaux de surveillance, tant de la consommation que des résistances aux antibiotiques, qui restent toutefois très disparates. L'Europe est par exemple dotée de plusieurs réseaux

[17] Groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière [2011], *Audit hygiène des mains, résultats nationaux*.

[18] Sabuncu E. et al. [2009], "Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France 2002-2007", *PloS Med*.

[19] 28,6 doses définies journalières pour 1 000 habitants et par jour en 2011, dans le secteur ambulatoire, pour une moyenne européenne de 20,9 [source ANSM 2012].

[20] European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption [2012], *Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010*.

[21] En 2009 a par exemple été créé un groupe de travail entre États-Unis et Europe : "The transatlantic task force for antibiotic resistance".

[22] Commission européenne [2011], *Plan d'action de lutte contre la résistance aux antimicrobiens 2011-2016*.

performants, tels que les réseaux de surveillance de la résistance (EARS-Net) et de la prescription d'antibiotiques (ESAC-Net). Concernant le versant vétérinaire, l'Agence européenne du médicament a lancé en 2010 un projet de surveillance de la consommation vétérinaire d'antimicrobiens (ESVAC). 19 pays sont concernés, en attendant qu'il s'étende *in fine* aux 27 États-membres. Le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis (CDC) est également très actif et quelques réseaux émergent aussi en Amérique du Sud.

Toutefois, la veille n'est pas structurée dans de grandes parties du globe, entre autres en Chine, en Inde et en Afrique, qui sont pourtant d'importantes zones d'émergence de BMR, du fait notamment d'une utilisation peu encadrée des antibiotiques.

De la même manière, les mécanismes d'alerte de l'émergence et de la propagation de souches préoccupantes à l'échelle mondiale sont incomplets. Si les pays de l'UE disposent de systèmes d'intelligence épidémique (EPIS), d'alerte et de réponse rapide (EWRS), qui leur permettent d'échanger des données très vite sous le sceau de la confidentialité, il semble nécessaire que l'OMS assure désormais une coordination mondiale et un soutien au développement des réseaux dans les grandes régions où ils sont absents. Pour les bactéries résistant à quasi tous les antibiotiques, le règlement sanitaire international (RSI) de l'OMS, qui oblige les États signataires à déclarer les menaces épidémiologiques d'échelle mondiale, pourrait notamment s'appliquer⁽²³⁾.

PROPOSITION 1

Promouvoir la coordination par l'OMS d'un réseau mondial de surveillance et d'alerte des bactéries multi-résistantes.

■ Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées

Certains pays ont développé depuis longtemps des politiques actives de dépistage et d'isolement des patients porteurs de BMR comme les Pays-Bas pour les SARM (*encadré 2*) afin d'en limiter la diffusion endémique. De plus, des campagnes de promotion de l'hygiène des mains ont été menées dans de nombreux pays et coordonnées par l'OMS. Des études ont permis de démontrer le coût-efficacité de telles campagnes⁽²⁴⁾.

Encadré 2

Éviter les contaminations croisées aux Pays-Bas : la stratégie "Search and Destroy"

Les Pays-Bas présentent un des taux européens de SARM les plus bas (1,2 %, quand la France ou l'Allemagne sont au-dessus de 20 %⁽²⁵⁾), notamment grâce à l'application d'une stratégie très stricte menée depuis les années 1980 pour éviter les contaminations croisées à l'hôpital, particulièrement en cas de transfert de patients depuis l'étranger. Dès leur arrivée dans un établissement de santé, les malades sont dépistés et classés en quatre catégories de risque. Les patients porteurs de SARM ou fortement suspectés de l'être sont isolés en chambre individuelle jusqu'à ce que la bactérie ait été éliminée. Les professionnels de santé et les personnes en contact avec les malades sont également soumis à un protocole très strict et à des traitements de décontamination. Ce programme, qui a permis de diminuer les contaminations, demande un investissement humain, logistique et financier important. Il semble pourtant avoir un coût-bénéfice positif⁽²⁶⁾.

La vaccination (contre des bactéries, pneumocoques par exemple, ou contre des virus à risque de surinfection bactérienne, comme la rougeole) est un axe important de prévention des infections, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Ainsi, en Norvège, la vaccination des saumons et truites d'élevage dès 1987 et l'instauration d'un meilleur suivi sanitaire ont réduit le recours aux antibiotiques de 98 % entre 1987 et 2004⁽²⁷⁾. Les efforts pour améliorer la couverture vaccinale, chez l'homme comme chez l'animal, doivent se poursuivre.

■ Réduction de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et en élevage

Les pratiques de prescription sont très hétérogènes d'un pays à l'autre ainsi qu'au sein même des corps médicaux nationaux. De nombreuses raisons non médicales influencent la prescription et la prise d'antibiotiques : réflexes – des patients comme des professionnels –, organisation des systèmes de soins, etc.⁽²⁸⁾.

Les leviers pour diminuer le nombre de prises inutiles d'antibiotiques sont triples : sensibiliser les acteurs, professionnels comme patients, créer des incitations à l'évolution des comportements, financières par exemple, voire utiliser la voie réglementaire.

Des actions de sensibilisation pour une utilisation raisonnée des antibiotiques ont été mises en place depuis les années 1990 dans de nombreux pays. Bien que leur réussite soit difficile à évaluer, les campagnes multicanaux, répétées sur plusieurs années et visant à la fois les professionnels et les usagers, semblent les plus

[23] Wernli D. et al. (2011), "A call for action: The application of the international health regulations to the global threat of antimicrobial resistance", *PLoS Med.*

[24] OMS (2011), *The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance – Options for Action.*

[25] ECDC (2011), *op. cit.*

[26] Van Rijen M. et al. (2009), "Costs and benefices of the MRSA Search and Destroy policy in a Dutch hospital", *EJCMID.*

[27] OMS (2011), *op. cit.*

[28] Rosman S. (2009), "Les pratiques de prescription des antibiotiques en médecine générale en France et aux Pays-Bas", *Sociologie Santé.*

efficaces⁽²⁹⁾, telles que celles menées par la Belgique, dont les bons résultats sont stables dans le temps. Cependant, **le message demeure peu audible : en 2010, 53 % des Européens croyaient encore que les antibiotiques tuaient les virus et 47 % qu'ils étaient efficaces contre les rhumes et la grippe⁽³⁰⁾**. Poursuivre les campagnes de sensibilisation apparaît ainsi nécessaire. Notons qu'au-delà des impacts sanitaires positifs, ces campagnes permettent de réduire le nombre de prescriptions non pertinentes et donc d'engendrer des économies (estimées à 14 euros par euro investi pour la campagne passée en France⁽³¹⁾).

Certains pays ont réussi à cibler efficacement les médecins. La Suède, dans le cadre de son programme de lutte contre les résistances bactériennes (Strama⁽³²⁾), a mis en place un **retour d'information aux médecins** concernant leurs prescriptions d'antibiotiques, ainsi que des discussions en groupe de pairs. Ces actions sont fondamentales, car elles **permettent aux médecins de se comparer aux professionnels de leur territoire**. Sur ce modèle, il serait intéressant en France d'envoyer chaque année à l'ensemble des médecins un bilan détaillé de leurs prescriptions d'antibiotiques (par types de molécule et tranches d'âge) comparé aux moyennes départementale et nationale. À terme, ce bilan pourrait renforcer, dans le cadre de la rémunération à la performance, le critère actuel de prescription d'antibiotiques (qui reste très limité pour le moment⁽³³⁾).

PROPOSITION 2.1

Envoyer chaque année à tous les médecins leur profil de prescription d'antibiotiques.

Au-delà du simple retour d'information, la **prescription d'antibiotiques est un acte complexe, qui doit être rationalisé et professionnalisé**. En France, comme dans d'autres pays, Suède par exemple, des **centres de conseil en antibiothérapie** se sont développés (*encadré 3*), afin d'aider les médecins, en ville particulièrement, dans leur démarche de prescription. **Le bilan des structures actuelles étant positif**, il serait intéressant d'étendre les zones couvertes par les centres existants et de diffuser cette démarche aux autres parties du territoire, en tenant compte des initiatives locales déjà présentes. À l'hôpital, ces fonctions de conseil sont assurées par le **médecin antibioréférent** dont il serait toutefois nécessaire de

préciser le rôle et d'assurer le financement. De plus, son intégration au sein d'une **d'équipe opérationnelle en antibiothérapie** (regroupant le clinicien référent et d'autres professionnels comme un pharmacien, un médecin hygiéniste, etc.) peut se révéler particulièrement efficace. Une étude menée aux États-Unis a d'ailleurs démontré en 2012 le bénéfice financier de la présence au sein d'un hôpital d'une telle équipe⁽³⁴⁾. De plus, il serait intéressant que les centres de conseil puissent s'appuyer sur un **réseau de médecins antibioréférents** afin de bénéficier de leur expertise.

Encadré 3

MedQual et Antibolor, l'expérimentation de centres régionaux de conseil en antibiothérapie

À la suite du premier plan "antibiotiques", deux centres conseil en antibiothérapie ont été créés⁽³⁵⁾ : MedQual (Pays de la Loire) et Antibolor (Lorraine) pour favoriser un bon usage des antibiotiques. Adossés à des CHU, ils prodiguent **des conseils par téléphone ou via leur site internet, organisent des formations** et assurent entre autres une **surveillance épidémiologique**. MedQual a fédéré 140 laboratoires de ville, devenant ainsi **le réseau consacré à l'écologie bactérienne communautaire le plus étendu en France**. Antibolor assure aussi des **visites de pairs** chez les pharmaciens d'officine et médecins libéraux. Ces réseaux ont un impact positif. **Sans influencer les pratiques de tous les professionnels locaux, les adhésions et les consultations de leurs sites web sont en augmentation depuis leur création.**

En complément, des **logiciels d'aide à la prescription⁽³⁶⁾**, tel que le site web Antibioclic, sont encore trop peu connus et utilisés par les médecins français. De même, les **tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)**, qui permettent d'éviter la prescription en cas d'infection virale, demeurent **sous-utilisés en France** (malgré le fait que le TROD angine soit mis à disposition des médecins généralistes gratuitement par l'assurance maladie). **L'utilisation des tests existants ainsi que le développement de nouveaux tests** (qui ne couvrent pas aujourd'hui toutes les pathologies) doivent être encouragés. Par ailleurs, l'assurance maladie devrait permettre la mise à disposition gratuite de ces nouveaux tests, afin d'en faciliter le développement et l'utilisation.

La Commission européenne finance d'ailleurs actuellement, en partenariat public/privé, un projet de développement de tels tests⁽³⁷⁾.

[29] Huttner B. et al. [2010], "Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries", *The Lancet*.

[30] TNS [2010], *Eurobaromètre sur la résistance aux antimicrobiens*, Commission européenne.

[31] Cour des comptes [2005], *La sécurité sociale*.

[32] Mölstad S. et al. [2008], "Strama – A Swedish working model for containment of antibiotic resistance", *Eurosurveillance*.

[33] L'indicateur antibiotique actuel ne concerne que la quantité prescrite aux 16-65 ans, ainsi que la quantité de générique.

[34] Standiford H. et al. [2012], "Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: Cost analysis before, during, and after a 7-year program", *Infection Control and Hospital Epidemiology*.

[35] Circulaire DHOS/DGS n° 2002-272 du 2 mai 2002.

[36] Gimbert V. [2012], "Les recommandations médicales : un outil pertinent pour faire évoluer les pratiques des professionnels de santé", n° 291, Centre d'analyse stratégique.

[37] "Development of rapid point-of-care test platforms for infectious diseases" (RAPP-ID), projet de l'Innovative Medicines Initiative, débuté en 2011 pour un budget de 14 millions d'euros.

PROPOSITION 2.2

Rationaliser les prescriptions d'antibiotiques :

- en soutenant la création de centres interrégionaux de conseil en antibiothérapie et en renforçant le rôle du médecin antibioréférent à l'hôpital ;
- en encourageant la recherche de nouveaux tests rapides d'orientation diagnostique.

Dans le domaine vétérinaire, certains pays ont pris des mesures plus coercitives. Au Danemark dès 1990 (mais aussi en Suède et en Norvège), la vente des médicaments pour animaux a été partiellement retirée aux vétérinaires et confiée aux pharmacies. Dans les cas où le vétérinaire peut encore fournir les médicaments, les bénéfices qu'il retire des ventes ont été également plafonnés. Les vétérinaires se sont ainsi recentrés sur le conseil sanitaire et la prescription. La baisse de consommation consécutive, combinée à l'interdiction à cette même époque de l'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance, a été significative⁽³⁸⁾. Parallèlement, les éleveurs se sont aussi vu proposer de signer des contrats volontaires avec un vétérinaire, s'engageant notamment à effectuer au moins douze visites par an. La séparation des fonctions de prescription et de vente par les vétérinaires en France semble difficile à appliquer à court terme, les revenus des vétérinaires (notamment en milieu rural) dépendant trop largement de la vente de médicaments⁽³⁹⁾. Toutefois, il serait nécessaire de repenser leurs missions et leurs modes de rémunération, en basculant progressivement les marges du médicament vers le conseil.

Après avoir ciblé les vétérinaires, le Danemark a mis l'accent sur le rôle des éleveurs. Un système de sanctions à l'encontre des producteurs dépassant les seuils d'utilisation d'antibiotiques fixés nationalement a été créé en 2010 (encadré 4). Sur le plan commercial, les éleveurs danois non seulement n'ont pas constaté de baisse de leurs revenus à la suite de ces mesures, mais ils ont fait du faible usage d'antibiotiques un argument de vente.

Encadré 4

L'initiative "carton jaune" au Danemark a réduit la consommation d'antibiotiques dans les élevages de porcs

Malgré l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance à partir de 2000, les autorités danoises ont constaté une augmentation de 35 % de l'utilisation

d'antibiotiques dans le champ vétérinaire de 2001 à 2009. Sachant que les élevages porcins représentent 80 % de cette consommation, une nouvelle politique de réduction de la consommation d'antibiotiques dans le domaine animal a été mise en place en 2010 : l'initiative "carton jaune". Des seuils de doses journalières (correspondant à l'âge des porcs) sont fixés annuellement par la Danish Food and Veterinary Administration. En cas de dépassement, les éleveurs concernés se voient infliger un avertissement (carton jaune) et ont neuf mois pour passer en dessous des limites fixées. Chaque injonction et visite d'inspecteurs dans l'élevage correspond à une sanction financière. Si la situation n'évolue pas favorablement après un deuxième carton jaune, un "carton rouge" tombe : les sanctions peuvent alors mener à la réduction de la densité de l'élevage ou à la réduction drastique des possibilités d'utilisation d'antibiotiques sur l'élevage. Les sanctions restent alors valables jusqu'à ce que l'éleveur repasse sous le seuil fixé. En 2010, 12,5 % des éleveurs étaient au-dessus du seuil. Entre 2010 et 2011, la consommation d'antibiotiques dans les élevages porcins a été réduite de 25 %.

Par ailleurs, plusieurs pays ont abandonné l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques pour l'usage animal, par voie réglementaire ou sur volontariat des organisations professionnelles. Ainsi, toujours au Danemark, la filière porcine a opté en 2010 pour un abandon de l'utilisation des céphalosporines : en deux ans, la quantité consommée a été réduite de 99 %⁽⁴⁰⁾. Restreindre l'usage des antibiotiques les plus critiques pour l'homme (par exemple les fluoroquinolones, les céphalosporines, ou les antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes) apparaît comme une priorité sanitaire pour limiter les impasses thérapeutiques.

De telles initiatives apparaissent aussi en France. La filière porcine a ainsi prononcé un moratoire sur l'utilisation des céphalosporines en 2011. Les premières estimations de l'Agence nationale du médicament vétérinaire soulignent une réduction significative des ventes, *a priori* sans report sur d'autres familles d'antibiotiques. Ces résultats positifs restent toutefois à confirmer par des enquêtes complémentaires (panel d'éleveurs de la filière), mises en place parallèlement. Il serait intéressant de développer cette prise de conscience en encourageant les principales filières d'élevage à adopter des moratoires similaires, tout particulièrement pour les fluoroquinolones et les céphalosporines. Ces moratoires devront s'accompagner de mesures de suivi, afin d'en évaluer précisément les effets. En l'absence de résultats concluants, il sera nécessaire d'avoir recours à une interdiction réglementaire.

[38] Aarestrup F. (2012), "Get pigs off antibiotics", *Nature*.

[39] Guené C. (2008), "Vers une profession vétérinaire du XXI^e siècle", rapport au Premier ministre et au ministre de l'Agriculture et de la Pêche.

[40] Cordis (2012), *Study Spotlights Bacteria in Danish Chicken Meat*, septembre.

PROPOSITION 3

Réduire drastiquement la consommation d'antibiotiques critiques pour l'homme chez l'animal, soit par des engagements volontaires de l'ensemble des filières, soit par des interdictions réglementaires.

➤ DÉVELOPPER DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES INFECTIONS ET ÉLARGIR NOTRE ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

⌋ Favoriser le développement de nouveaux antibactériens et de moyens de prévention

Depuis quelques années, plusieurs initiatives internationales⁽⁴¹⁾ soulignent la nécessité de **stimuler le développement de nouveaux antibiotiques, peu rentables pour les industriels**. Pour pallier cette **défaillance de marché**, différentes pistes sont envisagées : partenariats publics/privés pour le développement de nouveaux antibiotiques, accélération des procédures réglementaires, exclusivité commerciale pour les nouvelles molécules répondant à un véritable besoin de santé publique, etc. En Europe, l'IMI (Innovative Medicines Initiative⁽⁴²⁾) a lancé en mai 2012 un **programme de recherche pour le développement de nouveaux antibiotiques, "New Drugs 4 Bad Bugs"⁽⁴³⁾ de 223 millions d'euros**, qui vise au développement clinique d'antibiotiques pour des bactéries résistantes prioritaires. Ce financement devrait permettre de finaliser le développement des molécules en cours, mais pas nécessairement d'en rechercher de nouvelles.

La réhabilitation d'anciens antibiotiques qui ne sont plus utilisés ou produits (pour des raisons économiques, réglementaires ou du fait de leur **toxicité**) a également été mise en avant par certains experts pour enrichir les moyens de lutte contre les BMR⁽⁴⁴⁾.

De plus, **des pistes de recherche fondamentale** nécessiteraient d'être explorées, telles que les thérapies anti-virulence (qui ne tuent pas les bactéries mais les rendent inoffensives), ou encore la lutte contre les biofilms pathogènes (communauté de bactéries vivant au sein d'une matrice protectrice, donc difficiles à éliminer). De nombreux composés antibactériens présents dans la nature restent à exploiter : biodiversité considérable des micro-organismes marins⁽⁴⁵⁾ encore peu connus, lysines⁽⁴⁶⁾, etc.

En complément des antibactériens, des **stratégies de prévention des infections** doivent être développées : recherche de nouveaux vaccins, développement de **matériaux antibactériens**, etc. La France devrait ainsi participer activement aux projets de recherche européens. La Commission européenne vient d'ailleurs de lancer un appel d'offres pour le développement d'alternatives aux antibiotiques en 2012.

PROPOSITION 4.1

Renforcer les aides publiques à la recherche sur le long terme de nouveaux antibactériens et de moyens de prévention des infections.

⌋ Étudier le potentiel de la phagothérapie comme complément aux antibiotiques et solution pour les impasses thérapeutiques

Parmi les pistes de recherche de complément ou d'alternative aux antibiotiques, l'une d'entre elle nécessite d'être évaluée rapidement. En effet, la **phagothérapie**, c'est-à-dire le traitement des infections bactériennes avec des bactériophages, permet, dans un certain nombre de cas, de **traiter les infections à bactéries les plus résistantes**, et d'apporter ainsi une réponse au nombre croissant d'impasses thérapeutiques (qui impliquent prolongation de maladie, voire amputation ou décès).

■ Qu'est-ce que la phagothérapie ?

La phagothérapie est l'usage de bactériophages⁽⁴⁷⁾, virus qui possèdent la particularité de n'infecter que les bactéries⁽⁴⁸⁾, **pour traiter les infections bactériennes**. En effet, les bactériophages (ou simplement appelés phages, *figure 3*), possèdent la capacité de reconnaître une bactérie donnée, de l'infecter, de la détourner pour se reproduire, et de la détruire en libérant les nouveaux phages produits. Les phages sont caractérisés par une **très grande spécificité**, chaque phage n'infectant qu'un sous-groupe donné au sein d'une espèce bactérienne. En application thérapeutique, cela permet de n'attaquer que la bactérie pathogène, sans tuer les "bonnes bactéries", au contraire des antibiotiques qui ont un large spectre. Les phages **n'infectent par ailleurs pas les cellules humaines** et sont éliminés lorsque la bactérie pathogène est éradiquée.

Les phages sont **omniprésents dans notre environnement** (y compris dans notre intestin), et il en existe une

[41] Telles que l'Antibiotic Action de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy, ou l'initiative "Bad bugs no drugs – 10 by 20" de l'Infectious Disease Society of America qui vise à favoriser la mise sur le marché de dix nouveaux antibiotiques d'ici 2020.

[42] Partenariat public/privé européen financé à hauteur de un milliard d'euros par la Commission européenne, et de un milliard d'euros par l'industrie pharmaceutique.

[43] "Nouveaux médicaments contre les superbactéries".

[44] Pulcini C. et al. (2011), "Forgotten antibiotics: An inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia", *Clin Infect Dis*.

[45] Les archées, organismes procaryotes unicellulaires, vivant dans des conditions extrêmes (température, acidité), pourraient se révéler des réservoirs de nouvelles molécules.

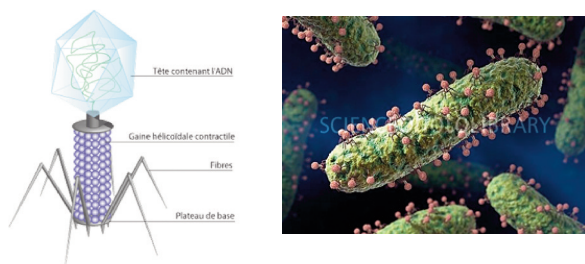
[46] Molécules issues des bactériophages ayant la capacité de détruire la paroi bactérienne.

[47] Baptisés en 1917 par le chercheur franco-canadien Félix d'Herelle (phageton signifiant "nourriture" en grec).

[48] Les phages reconnaissent spécifiquement certains récepteurs qui ne sont présents qu'à la surface des bactéries, les empêchant d'infecter toute cellule non bactérienne (y compris les cellules humaines).

immense diversité. On distingue deux grands types de phages : les phages “virulents” qui provoquent la **destruction rapide de la bactérie** une fois infectée (en quelques dizaines de minutes), et les phages “tempérés”, qui ont la capacité, une fois la bactérie infectée, d’insérer leur **matériel génétique** dans celui de la bactérie. Ces derniers **participent activement à l’évolution des bactéries** en leur apportant de nouveaux gènes lorsqu’ils s’insèrent dans le chromosome bactérien. Le rôle de “**vecteurs de gènes**” naturels des phages tempérés, exploité depuis longtemps en biologie moléculaire, les rend inadaptés à un usage en phagothérapie, du fait notamment du risque de transmission de gènes de virulence aux bactéries. Ainsi l’inoffensive bactérie *Vibrio* peut devenir l’agent pathogène du choléra, quand elle acquiert le gène de la toxine cholérique grâce à un bactériophage tempéré (le CTX).

Figure 3
Phage virulent infectant une bactérie



À gauche : phage virulent T4 [source : UCLouvain] ; à droite : phages (en rose) infectant une bactérie (en vert). Les phages reconnaissent une protéine à la surface de la bactérie, s’y fixent et injectent leur matériel génétique dans la bactérie. Les phages ont une taille d’environ 200 nm, soit 1/10^e à 1/100^e d’une bactérie [source : SciencePhotoLibrary].

■ Un bref historique

Utilisée pour la première fois pour traiter des infections bactériennes en 1919 en France, la phagothérapie s’est **répandue et installée dans de nombreux pays dans les années 1930**. Dans le monde occidental cependant, l’**avènement des antibiotiques**, d’une part, et une **controverse sur l’efficacité de la phagothérapie**, d’autre part (manque de connaissances scientifiques, produits de mauvaise qualité, indications inadaptées), a conduit peu à peu à l’**abandon de cette thérapie** en Europe de l’Ouest⁽⁴⁹⁾. La phagothérapie n’a en revanche **jamais cessé d’être utilisée dans des pays de l’Europe de l’Est et de l’ex-URSS**⁽⁵⁰⁾, permettant l’acquisition d’une **importante expérience empirique sur l’efficacité et la sûreté des traitements à base de phages**⁽⁵¹⁾. Quatre-vingt-dix

ans d’utilisation dans ces pays semblent montrer que les phages, probablement du fait de leur incapacité à infecter les cellules humaines, induisent **très peu d’effets secondaires chez l’homme**.

■ La phagothérapie aujourd’hui

Face à l’augmentation des infections à BMR, l’intérêt pour les phages se **renouvelle** ces dernières années.

De plus en plus d’études sont menées chez l’animal (en préclinique ou à usage vétérinaire) et démontrent généralement l’efficacité et l’innocuité de la phagothérapie⁽⁵²⁾. Forts de ces résultats, des **essais cliniques** se développent chez l’homme, visant à évaluer cette thérapie avec la rigueur des procédures sanitaires actuelles. Trois essais cliniques contrôlés chez l’homme ont été menés jusqu’à présent⁽⁵³⁾ aux États-Unis, en Belgique et au Royaume-Uni. Dans les trois cas, les traitements se sont révélés **efficaces et sans danger**, encourageant la poursuite des essais cliniques. Le développement de ces essais se heurte cependant à des **obstacles majeurs** : la **difficulté de financement** en l’absence d’investissement des grands industriels pharmaceutiques et un **cadre réglementaire peu clair et inadapté** à la phagothérapie.

En effet la législation européenne actuelle inclut les **phages dans les médicaments**, impliquant de suivre les procédures d’autorisation de mise sur le marché (AMM), longues et coûteuses. Or les **grands groupes pharmaceutiques ne s’engagent pas** pour le moment dans le développement des phages, entités difficilement brevetables⁽⁵⁴⁾.

Les procédures d’AMM actuelles ne sont adaptées ni au développement “industriel” de **cocktails de phages préparés à l’avance**, ni à une **approche “sur-mesure”** à petite échelle, qui consiste à isoler et préparer (en quelques semaines) un phage spécifique de la bactérie du patient. En effet, les procédures d’AMM qui sont conçues pour des médicaments inertes et fixes ne permettent pas la **mise à jour régulière des cocktails de phages** que l’on doit adapter en fonction des bactéries. Aux États-Unis, la FDA étudie la possibilité de classer les phages comme “**vaccins**”, permettant d’adapter les cocktails sans devoir repasser par la procédure de mise sur le marché. En Europe, des réflexions sont en cours pour **envisager**, au sein de la réglementation européenne, un **cadre spécifique pour la phagothérapie**, comme cela l’a été pour un certain nombre de produits pharmaceutiques non conventionnels⁽⁵⁵⁾.

[49] Les préparations de bactériophages, qui étaient produites par l’Institut Pasteur et une entreprise française dans les années 1930, ont ainsi disparu du dictionnaire médical Vidal® dans les années 1970.

[50] Notamment en Géorgie, où Félix d’Herelle avait cofondé à Tbilissi un institut spécialisé avec le microbiologiste Eliava, qui possède aujourd’hui une des seules banques de phages destinées à la phagothérapie au monde.

[51] Adebou S. et al. [2011], “Phage treatment of human infections”, *Bacteriophage* ; Dublanche A. [2009], *Des virus pour combattre les infections*.

[52] Maura D. et Debarbieux L. [2011], “Bacteriophages as twenty first century antibacterial tools for food and medicine”, *Appl Microbiol Biotechnol*.

[53] Kutter E. et al. [2010], “Phage therapy in clinical practice: Treatment of human infections”, *Current pharmaceutical biotechnology*.

[54] Compte tenu de la très grande diversité et variabilité des phages, un brevet portant sur un phage risque d’être facilement contourné par la multitude de phages “concurrents”. Les procédés de production pourraient quant à eux éventuellement être brevetés.

[55] Tels que les thérapies géniques, les produits à base de cellules, les vaccins, etc., couverts par un cadre spécifique dans la directive 2001/83/EC.

Si la FDA a autorisé des produits à base de phages pour un usage en décontamination des chaînes alimentaires, elle n'a pour le moment autorisé aucun produit pour un usage chez l'homme. À l'heure actuelle, en l'absence de produits agréés sur le marché, la phagothérapie (hors pays d'Europe de l'Est) n'est utilisée que ponctuellement dans des cas d'impasses thérapeutiques (usage dit compassionnel⁽⁵⁶⁾), par des médecins aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Allemagne, en Belgique ou encore en France. Il demeure cependant un flou juridique dans ces pays quant à l'utilisation de cette thérapie, qui repose sur la déclaration d'Helsinki⁽⁵⁷⁾ sous la seule responsabilité du médecin en accord avec son patient. Par ailleurs, un nombre croissant de patients de ces différents pays se rendent en Géorgie, au centre de la phagothérapie de Tbilissi, pour recevoir un traitement.

Le champ de la phagothérapie chez l'homme a rapidement progressé ces dernières années, mais son développement en complément aux antibiotiques nécessite davantage d'investissements dans des études cliniques solides chez l'homme, et dans la recherche fondamentale sur la biologie des phages.

Le développement de la phagothérapie en France se heurte actuellement à plusieurs obstacles : un statut réglementaire peu clair, l'absence de production en France de phages de qualité pharmaceutique certifiée, et le manque de financement des essais cliniques.

Tout d'abord, il serait donc essentiel de clarifier le statut réglementaire de la phagothérapie, en initiant un tel travail au sein de l'Agence française du médicament. Une clarification du cadre réglementaire permettant l'utilisation de phages en cas d'impasse thérapeutique serait également nécessaire.

En parallèle, la mise en place d'un programme de recherche sur la phagothérapie en France permettrait d'en évaluer le potentiel thérapeutique. Ce programme devrait permettre :

- ▶ de financer des essais cliniques solides afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et le champ d'application potentiel de la phagothérapie ;
- ▶ de développer la recherche fondamentale sur la biologie des phages et leurs effets sur l'organisme et l'écosystème ;
- ▶ de produire des cocktails de phages répondant aux exigences sanitaires actuelles (production aux

normes GMP⁽⁵⁸⁾ par un établissement pharmaceutique), afin d'alimenter les essais cliniques et les traitements compassionnels.

PROPOSITION 4.2

Clarifier le statut réglementaire de la phagothérapie et mettre en place un programme de recherche afin d'évaluer son potentiel thérapeutique.

CONCLUSION L'efficacité des antibiotiques doit être préservée de toute urgence pour éviter une régression à l'ère pré-antibiotiques. En l'espace de quelques années, la prise de conscience et la mobilisation de nombreux acteurs – à l'échelle locale, nationale ou internationale – a permis d'identifier les actions à mener afin de lutter contre les résistances aux antibiotiques, et de sauvegarder les progrès médicaux considérables réalisés au siècle dernier.

Toutefois, cette prise de conscience reste confinée à des cercles restreints. La sensibilisation et la modification des comportements doit désormais changer d'échelle et passer à une phase opérationnelle.

Tout comme les bactéries ont développé des mécanismes de résistance aux antibiotiques, d'autres microorganismes pathogènes (tels que certains champignons) développent des résistances. S'attaquer dès maintenant aux autres phénomènes de résistances émergents – notamment aux antifongiques – permettrait de ne pas reproduire les erreurs commises en matière d'antibiothérapie.

- ▶ **Mots clés :** antibiotique, bactérie, résistance aux antibiotiques, santé, infection, antibactérien, phage, épidémie.



Aude Teillant, département Développement durable, et Mathilde Reynaudi, département Questions sociales⁽⁵⁹⁾

[56] L'usage compassionnel est défini comme l'emploi d'une thérapie non validée par les autorités sanitaires en cas d'échec des traitements validés.

[57] Déclaration de l'Association médicale mondiale, adoptée en 1964 sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, indiquant qu'en cas d'échec thérapeutique des traitements conventionnels, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie ou de soulager les souffrances du patient.

[58] Good Manufacturing Practice.

[59] Nous remercions : J.-M. Azanowsky (DGS), F. Ballereau (MedQual), J. Carlet (AC2BMR), B. Coignard et S. Vaux (InVs), O. Debaere et J.-M. Picard (DGAL), L. Debarbieux (Institut Pasteur), A. Dublanquet et D. Patey (GEEPPhage), C. Dumartin (CCLIN Sud Ouest), J. Gabard et M. Gea (Pherecydes pharma), J. Gardette (ANSM), S. Harbarth (Hôpitaux universitaires de Genève), N. Heine et M. Nagtzaam (DG SANCO, CE), E. Jacobsen (VETSTAT – Danemark), J. Larché (CHU de Narbonne, PhagEspoirs), D. Monnet (ECDC), G. Motyka (Cnamts), G. Moulin et A. Chevance (ANMV), G. Upham et J.-J. Monot (OMS), C. Rambaud et R. Halama (Le Lien).

DERNIÈRES
PUBLICATIONS
À CONSULTER

sur www.strategie.gouv.fr, rubrique publications

Notes d'analyse :

N° 298 ■ Comment mettre le sport au service de la santé des salariés ?
(octobre 2012)

N° 297 ■ L'entrepreneuriat en France
Volet 2 : Comment mieux accompagner la prise de risque des
créateurs d'entreprise ? (octobre 2012)




N° 296 ■ L'entrepreneuriat en France
Volet 1 : Mythes et réalités en comparaison internationale
(octobre 2012)

N° 295 ■ Le dispositif médical innovant. Attractivité de la France
et développement de la filière (octobre 2012)

N° 294 ■ Désunion et paternité (octobre 2012)

N° 293 ■ L'individualisation dans les politiques de l'emploi : quels effets
des chèques, comptes et contrats ? (octobre 2012)

Retrouvez les dernières actualités du Centre d'analyse stratégique sur :

-  www.strategie.gouv.fr
-  [centredanalysestrategique](https://www.facebook.com/centredanalysestrategique)
-  [@Strategie_Gouv](https://twitter.com/Strategie_Gouv)



La Note d'analyse n° 299 -
novembre 2012 est une publication
du Centre d'analyse stratégique

Directeur de la publication :
Vincent Chriqui, directeur général

Directeur de la rédaction :
Hervé Monange,
directeur général adjoint

Secrétaires de rédaction :
Delphine Gorges
Valérie Senné

Dépôt légal : novembre 2012
N° ISSN : 1760-5733

Contact presse :
Jean-Michel Roullé, responsable
de la communication
01 42 75 61 37 / 06 46 55 38 38
jean-michel.roulle@strategie.gouv.fr

Le Centre d'analyse stratégique est une institution d'expertise et d'aide à la décision placée auprès du Premier ministre. Il a pour mission d'éclairer le gouvernement dans la définition et la mise en œuvre de ses orientations stratégiques en matière économique, sociale, environnementale et technologique. Il préfigure, à la demande du Premier ministre, les principales réformes gouvernementales. Il mène par ailleurs, de sa propre initiative, des études et analyses dans le cadre d'un programme de travail annuel. Il s'appuie sur un comité d'orientation qui comprend onze membres, dont deux députés et deux sénateurs et un membre du Conseil économique, social et environnemental. Il travaille en réseau avec les principaux conseils d'expertise et de concertation placés auprès du Premier ministre.



www.strategie.gouv.fr