



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# La résistance aux antibiotiques : une menace pour la santé publique de portée mondiale

Alban DHANANI

Journées Nationales de Médecine Générale

13 Octobre 2022

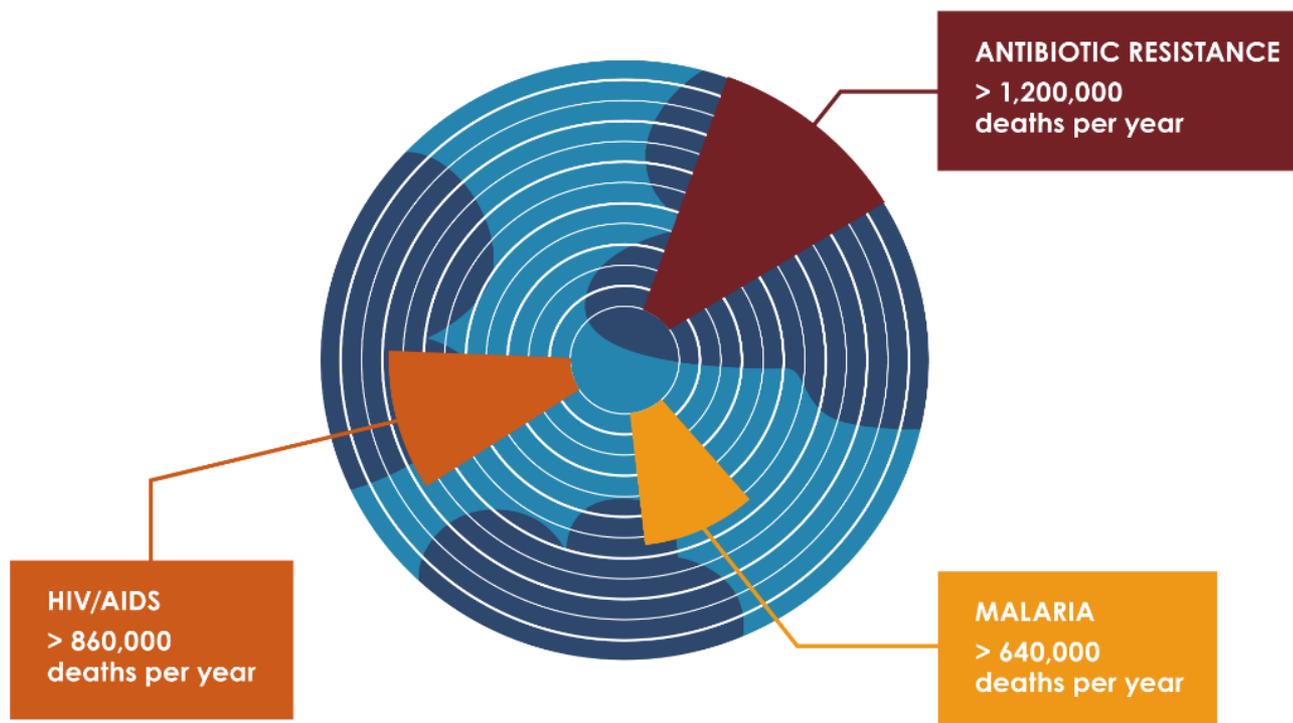
# Antibiorésistance : une pandémie silencieuse

- ◆ La lutte contre l'antibiorésistance, considérée par l'OMS comme **l'une des dix plus grandes menaces pour l'humanité**, constitue plus que jamais une priorité de santé publique.
- ◆ **Pandémie silencieuse**
- ◆ **En 2019** : mortalité attribuable à l'antibiorésistance estimée à **1,27 million de morts dans le monde** \*
  - un chiffre largement supérieur au fardeau du VIH, du paludisme et de la tuberculose,
  - en Europe, l'impact de l'antibiorésistance est équivalent à celui de la grippe, de la tuberculose et du VIH réunis.

\* *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. AMR collaborators. The Lancet, February 2022*

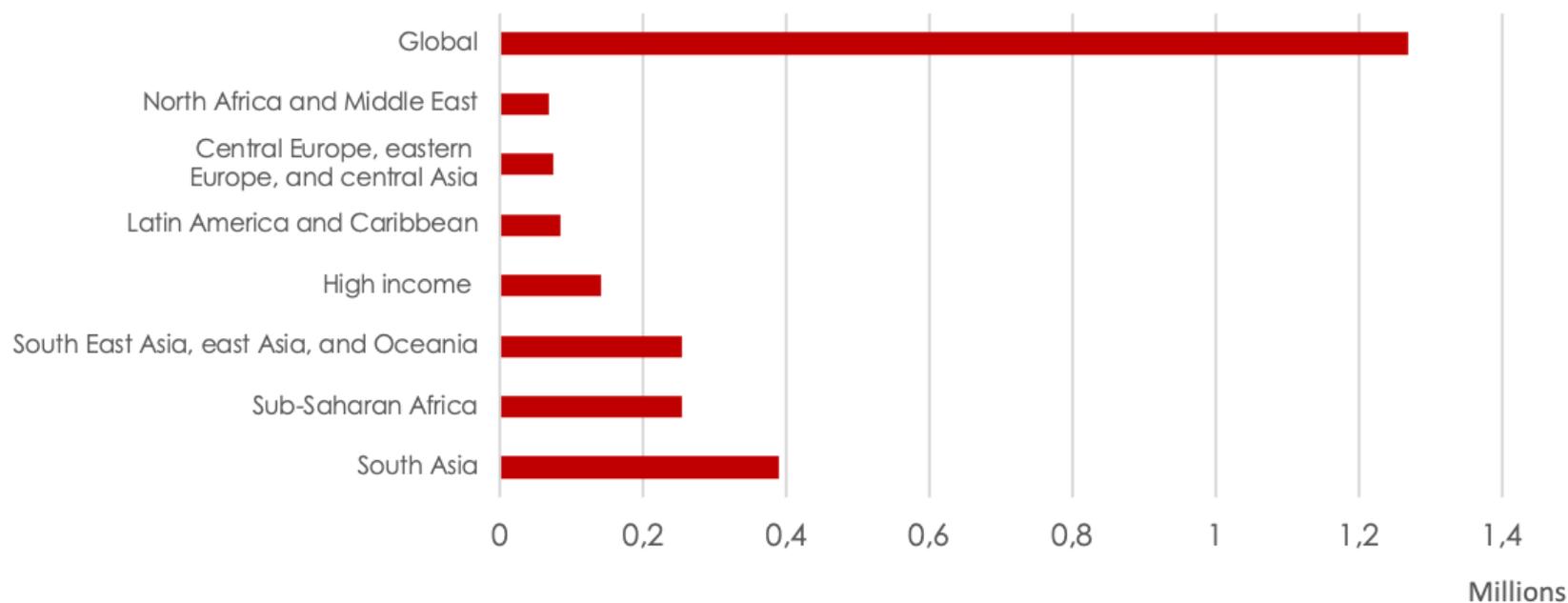
# Antibiorésistance : une pandémie silencieuse

## Burden of antibiotic resistance



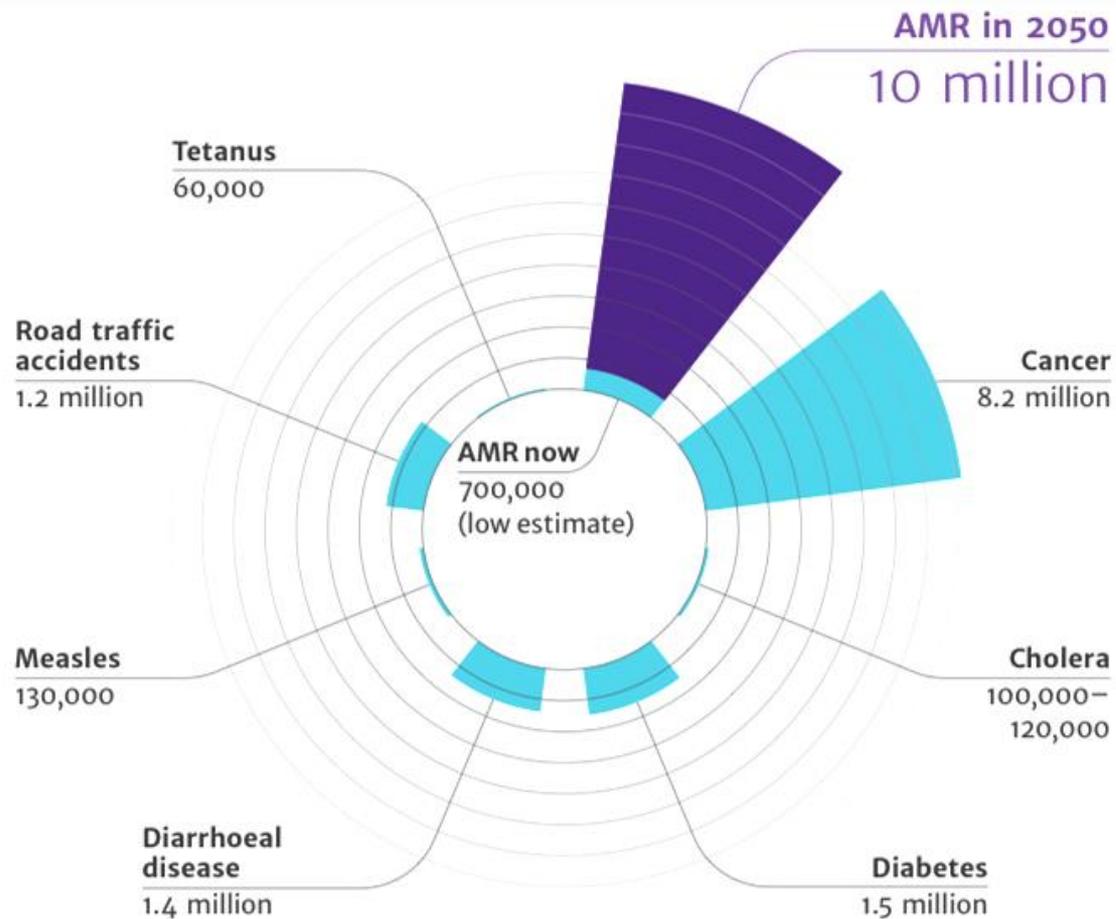
# Antibiorésistance : une pandémie silencieuse

## Attributable deaths to antibiotic resistance \*



\* *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. AMR collaborators. The Lancet, February 2022*

# Décès imputables à la résistance antimicrobienne comparée aux autres causes majeures de décès en 2050



\* Source : Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations – The review on microbial resistance – May 2016

## Europe : Impact de l'antibiorésistance



1,5 milliards  
€/an  
Coût de  
l'antibiorésistance

> 35 000  
Décès/an

≈ 5500  
Décès en  
France



« À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer »

Dr Keiji Fukuda,  
Sous-Directeur général de l'OMS,  
30 avril 2014

## Antibiorésistance / Multirésistance

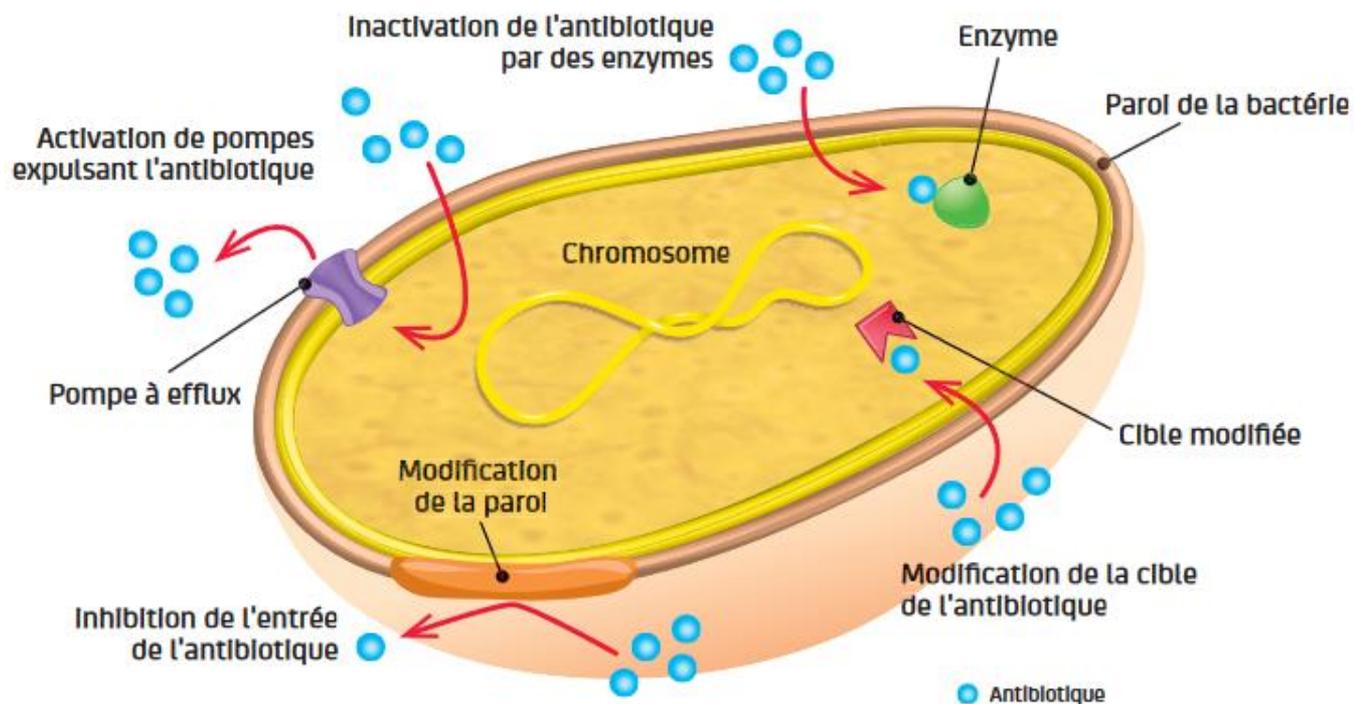
- ◆ **L'antibiorésistance** est le phénomène qui consiste, pour une bactérie, à devenir résistante/insensible aux antibiotiques.
  - Les bactéries exposées aux antibiotiques évoluent et développent des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à leur action.
  - Ce phénomène touche aussi bien les bactéries pathogènes que les bactéries généralement inoffensives qui sont naturellement présentes sur notre corps (*bactéries commensales*), chez les animaux et dans l'environnement.
- ◆ **Les bactéries sont dites multi-résistantes**, ou **BMR**, aux antibiotiques lorsque du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique.
  - ➔ *résistance à plus de **3 familles différentes d'antibiotiques***

# Mécanismes de résistance aux antibiotiques

- ◆ **La résistance naturelle** ou intrinsèque est un caractère d'espèce qui touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Elle est stable, transmise à la descendance (*support génétique = le chromosome bactérien*).
- ◆ **La résistance acquise** : acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible
- ◆ **Les mécanismes de résistance sont nombreux** :
  - production d'une enzyme détruisant l'antibiotique,
  - imperméabilisation de la membrane de la bactérie,
  - modification de la cible de l'antibiotique...

La résistance aux antibiotiques résulte soit de mutations chromosomiques soit de l'intégration de petits brins d'ADN circulaires qui se transmettent de bactérie à bactérie (les plasmides)

# Mécanismes de résistance aux antibiotiques



Quelques mécanismes permettant à une bactérie de résister à un antibiotique



## Liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques

- ◆ L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2017 une liste énumérant les 12 familles de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine
- ◆ L'objectif est d'orienter et de promouvoir la recherche de nouveaux antibiotiques pour lutter contre la résistance croissante aux antimicrobiens dans le monde.

### Priorité 1 : CRITIQUE

- *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
- Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

### Priorité 2 : ÉLEVÉE

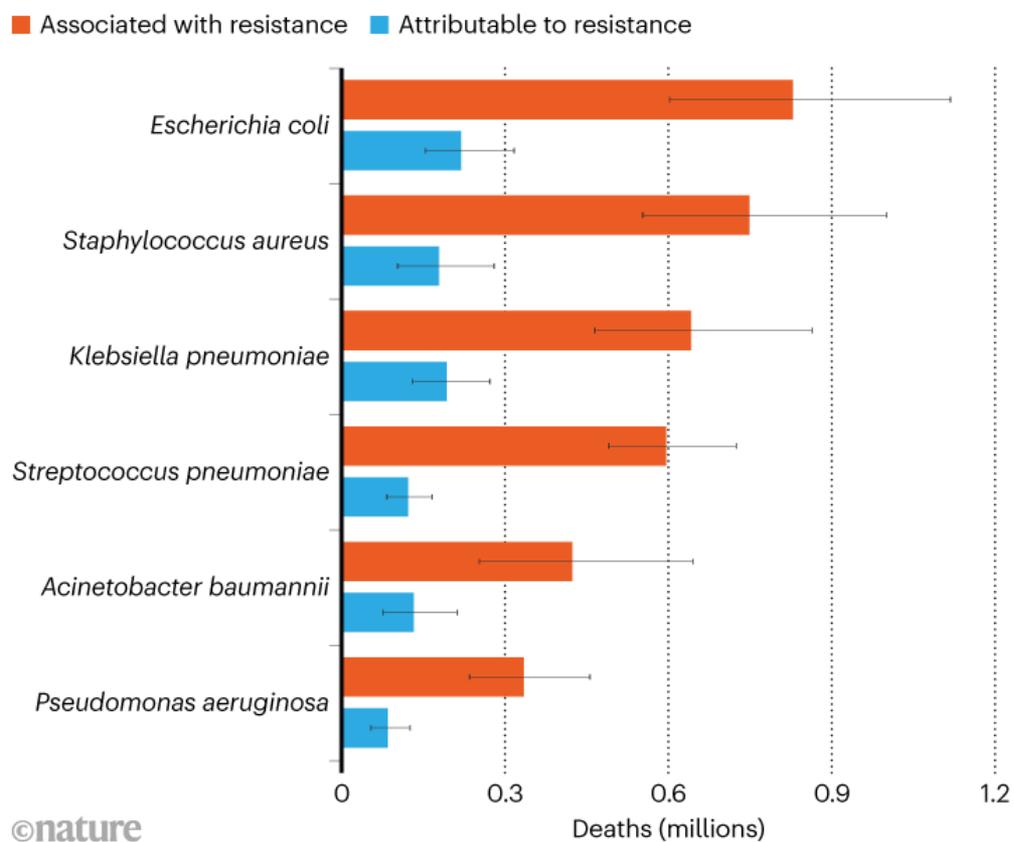
- *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
- *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
- *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
- *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
- *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

### Priorité 3 : MOYENNE

- *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
- *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
- *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

# Bactéries multi-résistantes

- ◆ **6 bactéries responsables** de 75% des 1,27 million de décès directement imputables à l'antibiorésistance dans le monde en 2019



# Bactéries multi-résistantes

Parmi l'ensemble des bactéries multi-résistantes identifiées, 2 types de bactéries sont particulièrement surveillés sur le territoire national :

## ◆ ***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**

Parmi les souches de *Staphylococcus aureus*,  
14% étaient résistantes à la méticilline

## ◆ **Entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE)**

- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Enterobacter cloacae complex*.

Parmi les souches d'entérobactéries, 8,3%  
étaient productrices de bêta-lactamases  
à spectre étendu (BLSE)

# Bactéries Hautement Résistantes émergentes : BHRe

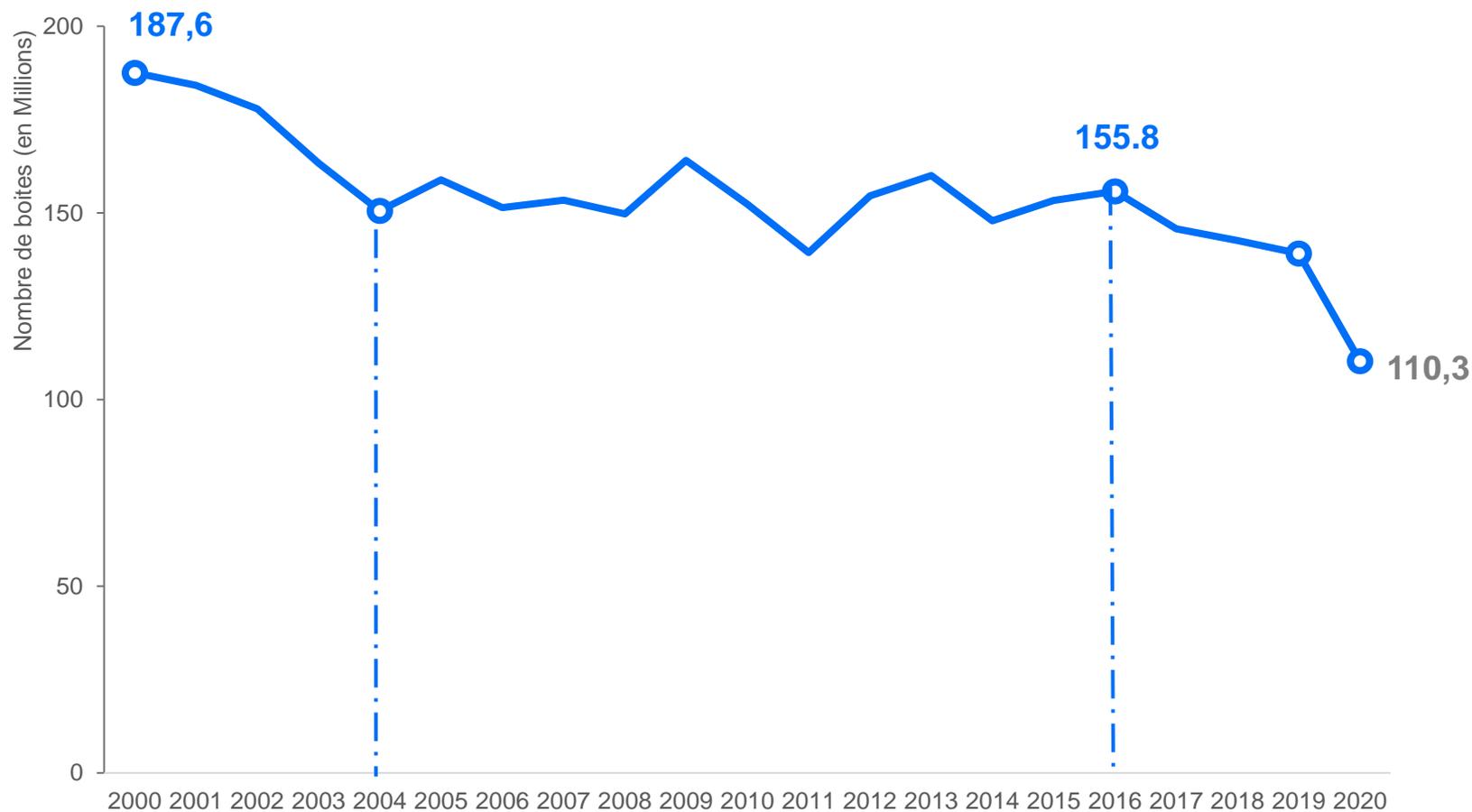
- ◆ De nouvelles bactéries avec un niveau de résistance encore plus élevé que les précédentes ont émergé et se sont propagées ces dernières années
  - ➔ **B**actéries **H**autement **R**ésistantes **é**mergentes ou **BHRe** ou *Extensively Drug Resistant* « **XDR** »
- ◆ Deux types de BHRe :
  - Entérobactéries productrices de carbapénèmases ou EPC
  - Entérocoques résistants aux glycopeptides ou ERG
- ◆ Sensibilité a seulement **une ou deux classes d'antibiotiques**
- ◆ **Caractéristiques** : bactéries commensales du tube digestif à fort potentiel de diffusion tant à l'hôpital qu'en ville et qui émergent en France
- ◆ Evolution **sporadique ou épidémique**, limitée
- ◆ La prévalence des BHRe est actuellement faible **mais en augmentation**
- ◆ Situation **d'impasses thérapeutiques** ➔ de plus en plus fréquentes

# Consommation importante des antibiotiques

- ◆ La résistance bactérienne aux antibiotiques est la conséquence de plusieurs facteurs. Cependant, **l'utilisation importante des antibiotiques** joue un rôle majeur dans l'aggravation de l'antibiorésistance.
- ◆ La consommation d'antibiotiques exerce **une pression de sélection** sur les bactéries qui va jouer un rôle essentiel puisqu'elle va permettre la sélection des souches résistantes.
  - *Au sein d'une flore bactérienne essentiellement sensible à un antibiotique administré, cet antibiotique va avoir une action inhibitrice sur les bactéries sensibles de la flore commensale, entraînant leur disparition transitoire, et laissant alors de la place aux souches ayant acquis le gène de résistance, permettant ainsi leur croissance*

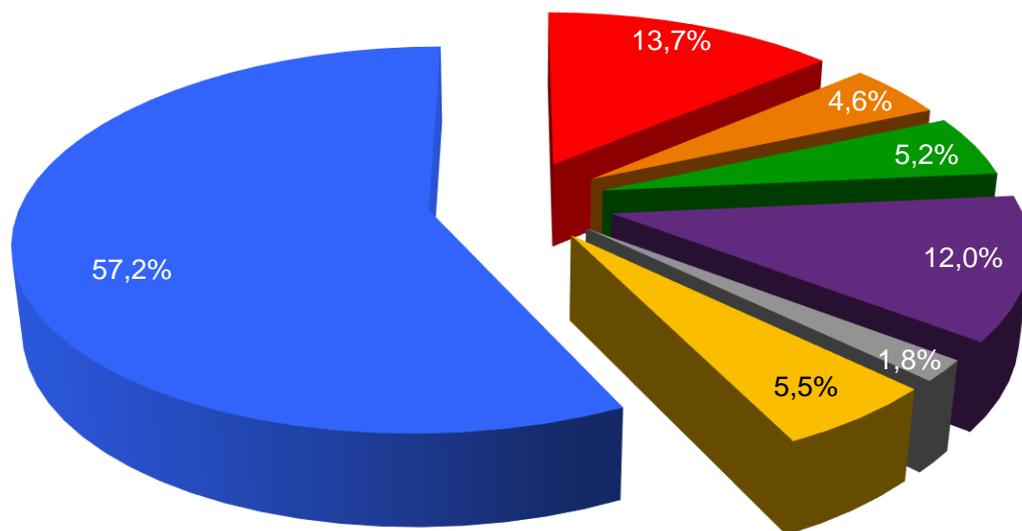
- Plus on administre d'antibiotiques, plus la résistance augmente
- Cette antibiorésistance est également favorisée en cas de mauvaise utilisation des antibiotiques

# Évolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2020 : secteur ville et hôpital



Source : ANSM

## 2019 : consommation des ATB en France, réseau ville

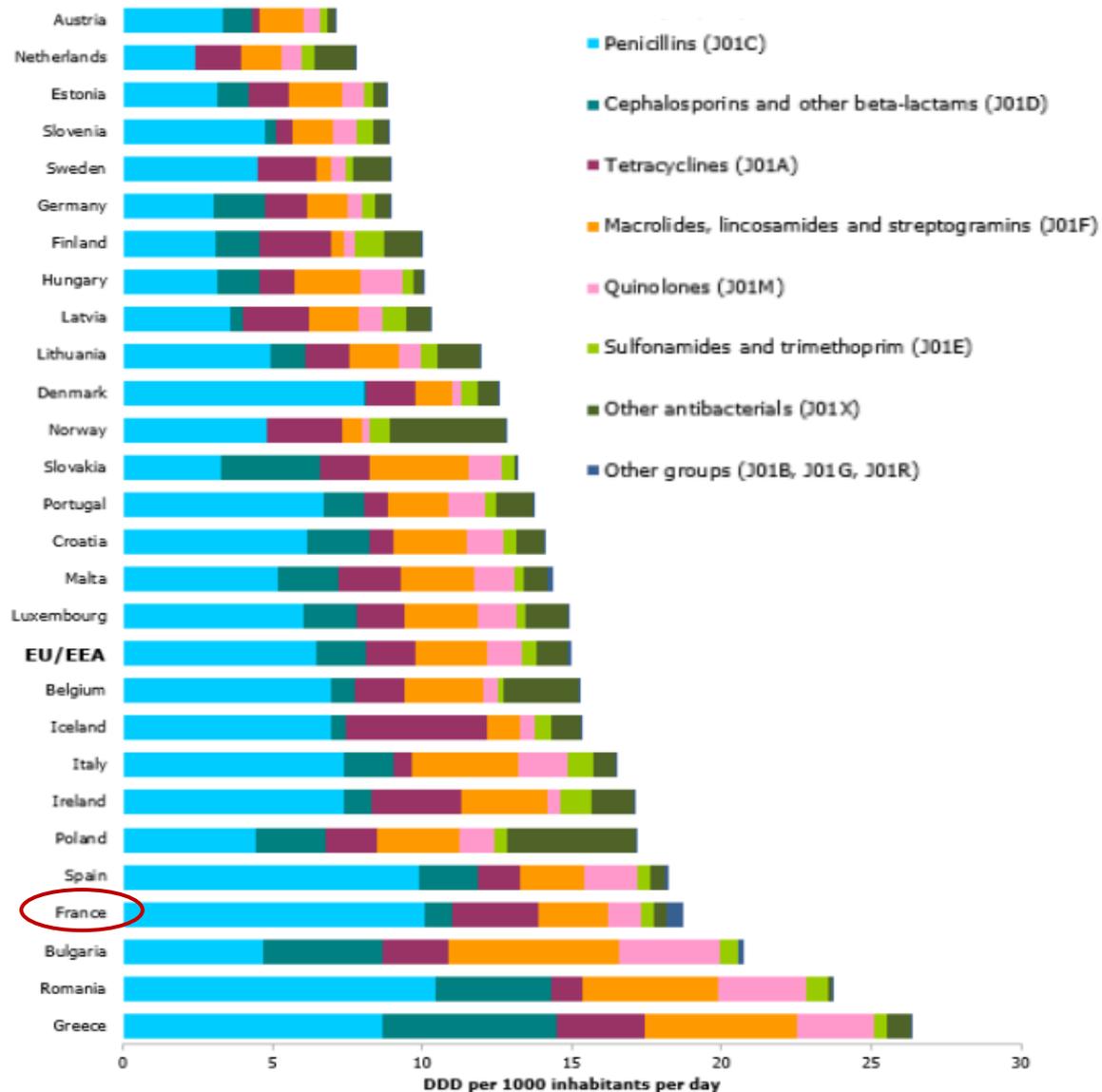


- J01A - Tétracyclines
- J01M - Quinolones
- J01E - Sulfamides et triméthopriime
- J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines
- J01X - Autres antibactériens
- J01F - Macrolides
- J01D - Autres bêta-lactamines

En volume, **93%** des antibiotiques ont été délivrés en ville  
**67%** des prescriptions proviennent des médecins généralistes

## Consommation d'antibiotiques en Europe 2020

(exprimée en DDD pour 1000  
habitants et par jour)



Source : Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - ECDC 2021

## Feuille de route interministérielle : approche « *One Health* »

- ◆ La lutte contre l'antibiorésistance s'articule autour de deux stratégies :
  - ▶ **Prévenir les infections et limiter la transmission des bactéries** et des gènes de résistance,
  - ▶ **Utiliser les antibiotiques à bon escient** (ceux qu'il faut, quand il faut).
- ◆ Lancement en 2016, en France, d'**une feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance**, dans une perspective « Une seule santé » (*One Health*)
- ◆ Lutter contre l'antibiorésistance nécessite une **approche globale « *One Health* »**
  - ▶ les mesures de prévention en santé humaine ne doivent pas être dissociées de celles prises en santé animale, et des actions prises pour préserver le bon état des écosystèmes, car les bactéries et gènes de résistance se diffusent et se transmettent potentiellement aussi via les animaux domestiques et sauvages et les milieux naturels.
- ◆ Maîtriser le problème de l'antibiorésistance est un problème universel qui nécessite une **action coordonnée associant santé humaine, animale et environnement**.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

# Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance en santé humaine

→ Les actions concernant la santé humaine sont intégrées dans la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des infections et de l'Antibiorésistance

◆ [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_2022-2025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibioresistance.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf)



# Liste des antibiotiques critiques : actualisation 2022

- ◆ Janvier 2022 : Actualisation par la SPILF (*Société de pathologie infectieuse de langue française*) de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France, élaborée initialement par l'ANSM



**Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral ET en établissements de santé  
- Comité des référentiels de la SPILF –  
Janvier 2022**

Cette liste actualisée a pour objectif de favoriser le bon usage des antibiotiques et de préserver les antibiotiques critiques afin de maintenir leur efficacité

Réponse à la saisine DGS D. 21-006497 (Annexe 1)

Introduction :

Le bon usage des antibiotiques (ATB) repose entre-autre sur une utilisation rationnelle des ATB disponibles. Cette utilisation doit tenir compte des capacités de sélection de résistances bactériennes.

Dans cet objectif l'OMS a publié une liste des ATB essentiels assortie d'une évaluation tenant compte de leur impact écologique (catégorisation AWaRe de l'OMS) (1, 2).

Cette liste a été adaptée au contexte local au Royaume-Uni, par Public Health England (3).

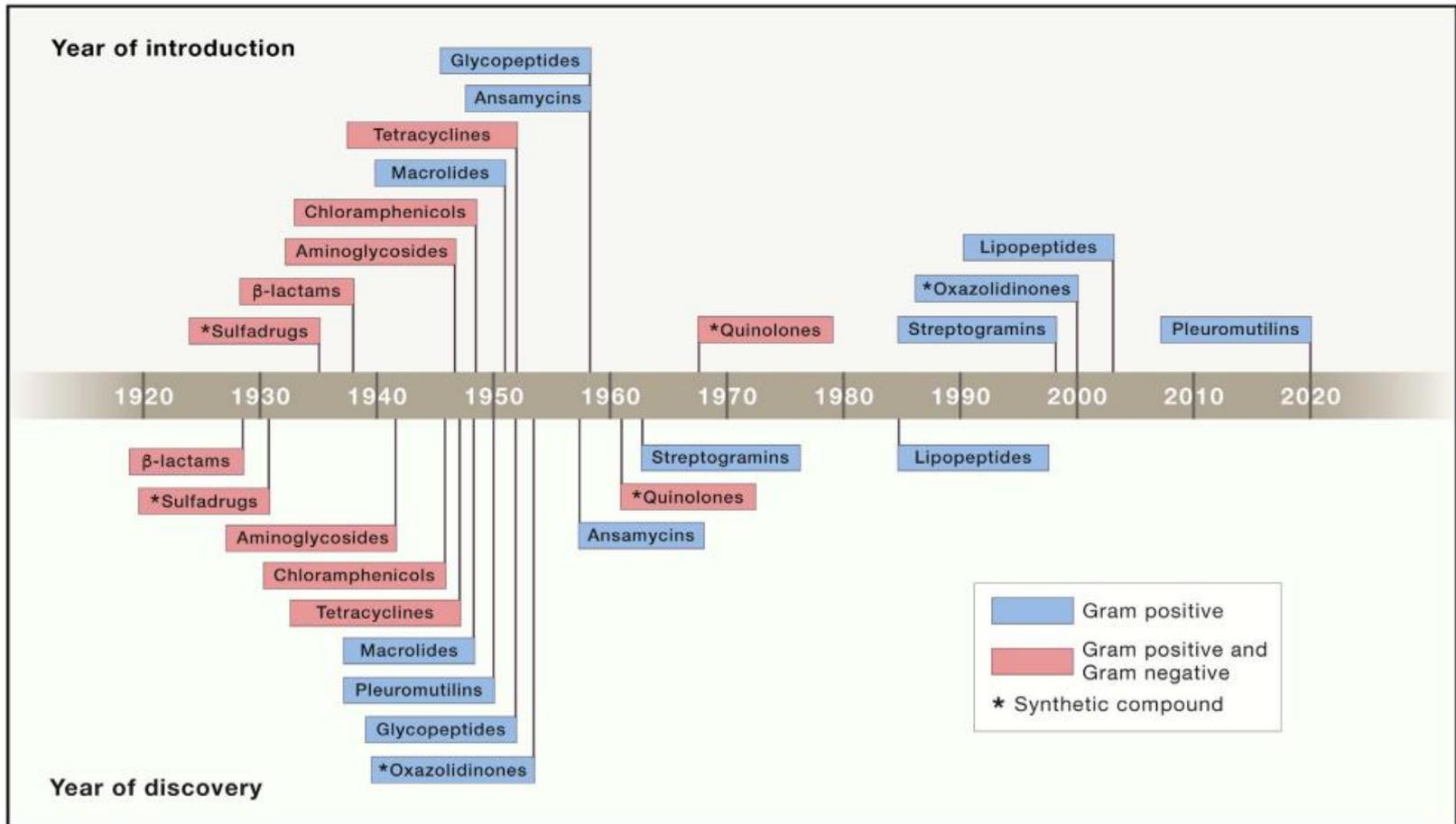
En France une liste des « antibiotiques critiques » avait été élaborée en 2013, puis mise à jour en 2015 (4) par l'ANSM.

L'objet de la saisine de la DGS est une actualisation de cette liste par la SPILF.

# Le manque de nouveaux antibiotiques

- ◆ Une vingtaine de nouveaux antibiotiques ont été lancés depuis 2000, mais sans « aucune découverte majeure »
  - ◆ **Pauvreté de la recherche en nouveaux antibiotiques** au cours des trois dernières décennies :
    - ▶ *Marché peu attractif en comparaison avec d'autres domaines thérapeutiques (cardiologie, oncologie, maladies métaboliques...)*
    - ▶ *Faible rentabilité (prix faible, volumes de vente limités....)*
    - ▶ *Complexité pour réaliser des essais cliniques → indications restreintes*
  - ◆ Ceci dans un contexte où les politiques publiques **encouragent la baisse de la consommation des antibiotiques**
  - ◆ Malgré la prise de conscience que le modèle économique actuel (*corrélation revenus / volumes de vente*) n'est pas adapté aux développements de nouveaux antibiotiques expliquant **le désengagement industriel dans ce secteur jugé trop à risque par les investisseurs**
- ◆ La problématique de l'antibiorésistance est de financer le développement de nouveaux antibiotiques dont on va tout faire pour qu'ils soient peu utilisés pour préserver leur efficacité

# Le manque de nouveaux antibiotiques

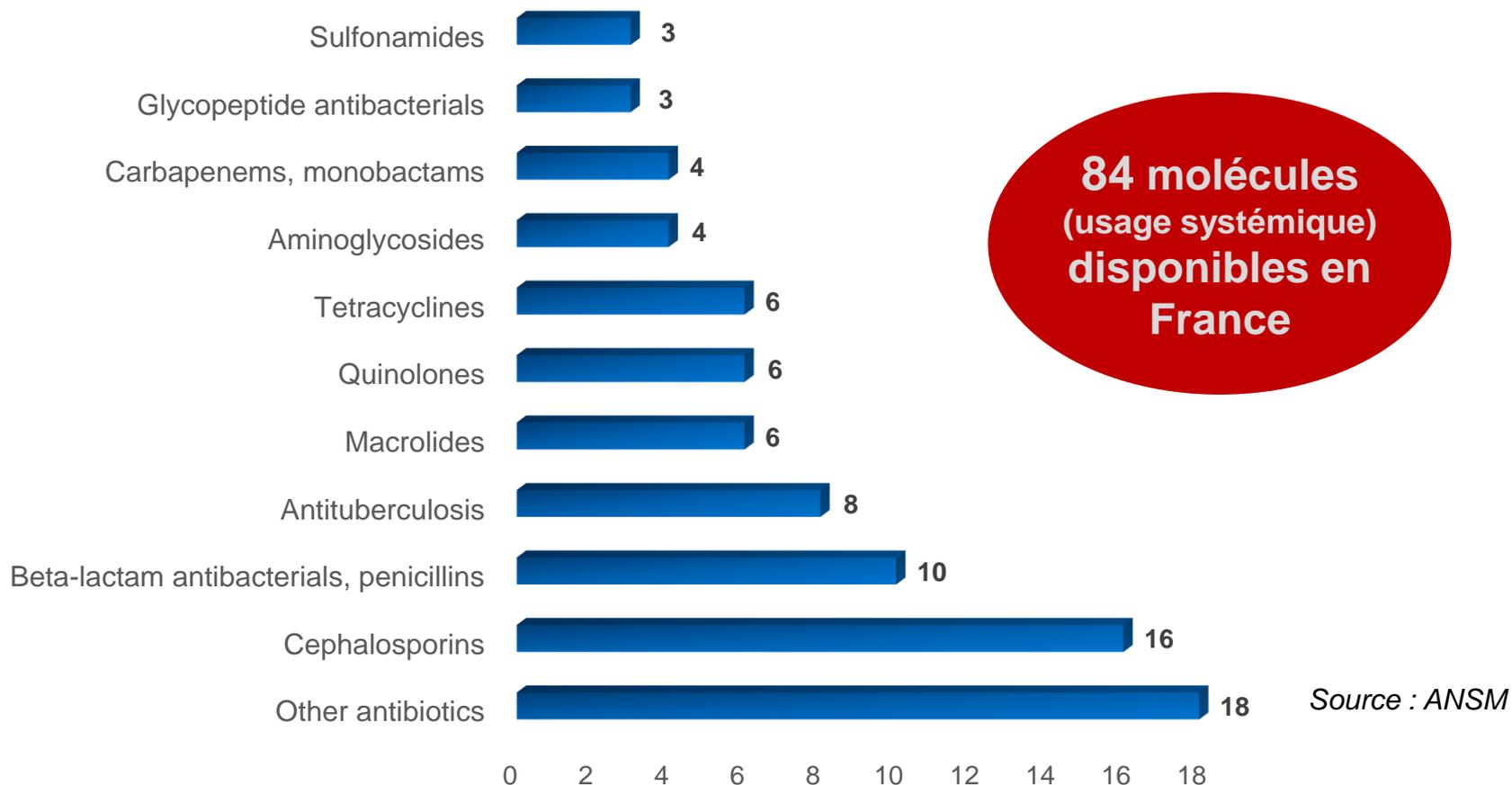


**Figure 1. The Timeline of Antibiotic Discovery**

Bottom: year of discovery. Top: year when the first member of the class was introduced into clinical practice. Broad-spectrum antibiotics are shown in red.

\*Denotes a synthetic compound.

# Disponibilité des antibiotiques en France en 2020



En 20 ans, le nombre de substances actives antibiotiques à usage systémique disponibles en France a diminué de 20%

## Conserver notre « patrimoine antibiotique »

- ◆ Chaque année des antibiotiques disparaissent de notre arsenal thérapeutique (*arrêt de commercialisation suivi du retrait de l'AMM*) avec des impacts majeurs pour la prise en charge médicale des patients
- ◆ Il est urgent de garantir la disponibilité des antibiotiques afin de maintenir une diversité pharmacologique absolument nécessaire pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens

Dans un contexte de carence d'antibiotiques innovants et de menace croissante de bactéries résistantes, il est donc indispensable de conserver notre « **patrimoine antibiotique** » composé pour l'essentiel ***de vieilles molécules***

## Antibiotiques : tensions d'approvisionnement récurrentes



Céline Pulcini. Infectiologie : Les « vieux » antibiotiques peuvent encore servir !

**Antibiotiques à usage systémique : 3<sup>ème</sup> classe de médicaments** (après les médicaments du système nerveux et du système cardiovasculaire), la plus impactée par les **tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock** en 2021

Journée européenne le 18 novembre et Semaine mondiale (18-24 novembre) de sensibilisation au bon usage des antibiotiques



**ILS SONT  
PRÉCIEUX,  
UTILISONS-LES  
MIEUX.**