

Antibiotic Resistance: One of the Major Challenges of the 21st Century at the Interface Between Humans, Animals and the Environment

Marc Choisy^{1,*}, Anne-Laure Bañuls²

¹ *MIVEGEC, IRD, CNRS, Université Montpellier, Montpellier, France*

² *Laboratoire Mixte International DRISA, NIHE, Hanoi, Vietnam*

Received 19 June 2020

Revised 10 July 2020. Accepted 30 July 2020

Abstract : For many years post-world-war II, antibiotics were considered as a magic bullet soon putting an end to the burden of infectious diseases. However, the emergence and spread of bacterial resistance against antibiotics now make us fear the worse for the coming years. Southeast Asia plays a key role in the global emergence of antimicrobial resistance. Here, we take Vietnam as an example to illustrate the complexity of antimicrobial resistance and the need for an integrated “One Health” approach in order to tackle this new global health challenge.

Keywords : Antibiotics; antimicrobial resistance; South East Asia; One Health; interdisciplinarity.

* Corresponding author.

E-mail : marc.choisy@ird.fr; anne-laure.banuls@ird.fr

La résistance aux antibiotiques : un des défis majeurs du XXI^e siècle à l'interface entre l'homme, l'animal et l'environnement

Marc Choisy^{1,*}, Anne-Laure Bañuls²

¹ MIVEGEC, IRD, CNRS, Université Montpellier, Montpellier, France

² Laboratoire Mixte International DRISA, NIHE, Hanoi, Vietnam

Reçu le 19 juin 2020

Relu et modifié le 10 juillet 2020. Accepté le 30 juillet 2020

Résumé : Les antibiotiques ont pendant longtemps fait planer l'illusion d'un monde sans infection. C'était ignorer la force de l'évolution biologique. L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries donnent maintenant lieu aux pires **pronostics** pour le futur. L'Asie du Sud-Est joue un rôle prépondérant à l'échelle mondiale dans cette émergence. Nous utilisons ici l'exemple du Vietnam pour illustrer la complexité du problème et la nécessité d'une approche intégrée "*One Health*" pour contenir et faire reculer la résistance aux antibiotiques.

Mots-clés : Antibiotiques ; antibiorésistance ; Asie du Sud-Est ; *One Health* ; Interdisciplinarité.

1. Origine et utilisation des antibiotiques

En 1928, le Dr Fleming observe par hasard dans son laboratoire de Londres que des molécules produites par le champignon *Penicillium notatum* empêchent certaines de ses cultures bactériennes de croître. Il découvrait ainsi sans doute le tout premier antibiotique, la pénicilline, du nom du champignon. En contrôlant efficacement les croissances bactériennes et en étant peu toxiques à l'organisme humain, les antibiotiques ont provoqué une véritable amélioration des conditions sanitaires et médicales d'après-guerre. Pour cette découverte majeure, Sir Alexander Fleming reçut le prix Nobel de médecine en 1945. Dès cette époque, dans son discours de réception du prix Nobel, Fleming mettait en garde contre les risques liés à la surutilisation des antibiotiques, à savoir l'évolution de formes de résistance chez les bactéries visées, rendant ainsi les antibiotiques inefficaces. Alexander Fleming avait ainsi tout à fait intégré la théorie de l'évolution de Darwin stipulant que les organismes vivants sont en perpétuelle évolution et que l'utilisation d'antibiotiques pouvait être une pression de sélection considérable pour les bactéries. La découverte de la pénicilline fut suivie de découvertes et de

* Coordonnées des auteurs.

Courriel : marc.choisy@ird.fr; anne-laure.banuls@ird.fr

synthèses de toute une pléthore d'autres antibiotiques, caractérisés par des mécanismes d'action très variés. Et, inévitablement, comme prédit par Alexander Fleming, les découvertes ont toutes été très rapidement suivies par des émergences de résistance au sein des bactéries. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont presque aussi diversifiés que les modes d'action des antibiotiques (Bañuls *et al.*, 2018). Aujourd'hui, l'âge d'or des antibiotiques semble toucher à sa fin avec une augmentation généralisée de la résistance aux antibiotiques de par le monde. Cette augmentation est concomitante à une difficulté à découvrir ou synthétiser de nouveaux antibiotiques, et surtout de nouveaux antibiotiques avec des modes d'action inédits, de sorte qu'ils aient moins de chance d'être contrés par des résistances existantes. La situation est grave et, en anticipant un retour prochain à l'âge pré-antibiotique, le rapport O'Neill commandité en 2014 par le gouvernement britannique prévoit que, d'ici 2050, 10 millions de personnes mourront chaque année à cause de la résistance aux antibiotiques si rien n'est fait (O'Neill *et al.*, 2014). Dans les pays riches, les problèmes liés aux antibiotiques sont relativement modérés du fait de très fortes régulations. Par exemple, en Europe, les antibiotiques ne peuvent être vendus que sur ordonnance et leur utilisation chez les animaux d'élevage et de compagnie est fortement contrôlée. Dans les pays les plus pauvres, les problèmes liés aux antibiotiques restent également modérés, mais c'est malheureusement dû au manque de médicaments dans ces pays. C'est dans les pays émergents (à revenu intermédiaire) que les émergences et la propagation des résistances aux antibiotiques sont les plus préoccupantes en raison d'un accès facile aux antibiotiques combiné à une réglementation insuffisante (et à son application). Mais, dans un monde de plus en plus globalisé, ce qui se passe dans les pays émergents d'Asie du Sud-Est aura rapidement des conséquences sur l'ensemble de la planète, comme l'ont montré les propagations mondiales récentes de « superbugs » aux noms insolites tels que les bactéries BLSE¹ ou SARM². Dans ce contexte, comprendre les phénomènes d'émergence de la résistance aux antibiotiques en Asie du Sud Est est donc tout à fait crucial, comme nous allons l'illustrer ici, avec l'exemple, essentiellement, du Vietnam (Nguyen *et al.*, 2013). Nous allons voir, en particulier, qu'au sein du contexte vietnamien le problème de la résistance aux antibiotiques est loin d'être confiné au milieu médical *stricto sensu* et qu'une approche dite « *One Health* » s'avère de plus en plus nécessaire pour lutter contre ce problème de santé publique.

2. Une résistance aux antibiotiques qui diffusent aussi de la communauté vers les hôpitaux

Les pays émergents comme le Vietnam ont maintenant un très bon accès à tous les antibiotiques du marché. Malheureusement, la réglementation sur leur utilisation ne s'est pas développée aussi vite que leur accès. Plus qu'un problème

¹ Extended spectrum beta-lactamases.

² Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

de réglementation (puisque, par la loi vietnamienne aussi, les antibiotiques ne sont censés être disponibles que sur ordonnance), c'est un problème d'application des lois et donc de contrôle auquel nous faisons face. Dans ce domaine, nous avons la « règle des 80-80 » : en moyenne, 80 % du chiffre d'affaires des pharmacies se font sur la vente d'antibiotiques et 80 % de ces ventes se font illégalement sans ordonnance (Nga *et al.*, 2014). Par ailleurs, il est remarquable de noter que ce n'est pas tant les pharmaciens qui poussent à la consommation que les clients qui exigent expressément des antibiotiques. Au sein de l'immense majorité de la population, les antibiotiques bénéficient d'une aura comparable à des médicaments « magiques » tel que l'on peut l'observer en médecine traditionnelle. Les dangers liés à la surutilisation des antibiotiques ne sont pas du tout perçus par la population générale, ce qui offre un intéressant parallèle avec les vaccins qui sont, eux, beaucoup moins dangereux, mais de plus en plus évités. De façon intéressante, cette automédication aux antibiotiques est particulièrement forte pour les niveaux d'éducation intermédiaires. Les personnes avec peu d'éducation ignorent souvent l'existence même des antibiotiques, les personnes à niveau intermédiaire d'éducation ont entendu parler des antibiotiques, mais en ignorent les dangers potentiels. Seules les tranches de la population aux plus hauts niveaux d'éducation en ont la notion. Lutter contre l'automédication est rendu particulièrement difficile par l'existence d'un marché noir très important. Ce dernier est d'ailleurs souvent approvisionné par des médicaments contrefaits, encore moins chers que les antibiotiques officiels, aux propriétés thérapeutiques souvent approximatives, mais aux capacités de sélection de formes de résistance tout à fait efficaces. Les hôpitaux sont naturellement des lieux de très intense utilisation d'antibiotiques et donc de sélection de résistance aux antibiotiques. Dans les pays développés, des efforts considérables sont déployés pour limiter la diffusion de résistance aux antibiotiques des hôpitaux vers la population générale. Ce qu'il y a de remarquable dans les pays émergents tels que le Vietnam, c'est que de nombreuses résistances diffusent, en fait, de la communauté vers les hôpitaux et non pas l'inverse. Ce phénomène reflète l'intensité potentielle de l'automédication.

3. Une utilisation des antibiotiques peu contrôlée en milieu agricole

Des résultats récents nous ont fait prendre de plus en plus conscience que le problème de la résistance aux antibiotiques avait des sources qui dépassaient le cadre de l'utilisation de médicaments dans les populations humaines. En effet, depuis que les antibiotiques existent, ils sont classiquement utilisés à large échelle en agriculture, non seulement en thérapeutique mais également de plus en plus en prophylaxie et même, encore plus inquiétant, en régime de base comme promoteurs de croissance. Il a, en effet, été montré que les antibiotiques favorisent la croissance des animaux, même s'il n'est pas encore très bien compris s'il s'agit

d'un effet direct des molécules antimicrobiennes (beaucoup d'entre elles ont de multiples fonctions) ou d'un effet indirect lié à la limitation des infections qui peuvent ralentir la croissance. En élevage, plus encore que pour l'automédication, l'utilisation des antibiotiques est donc approximative. Une étude que nous avons menée sur des fermes de poulets dans le delta du Mékong montre que l'utilisation d'antibiotiques par le fermier n'est jamais guidée par des critères cohérents, qu'elle n'a jamais d'effet prophylactique, rarement des effets thérapeutiques et, cerise sur le gâteau, provoquent souvent des diarrhées (Choisy *et al.*, 2019). En effet, les antibiotiques utilisés sont très souvent soit nombreux, soit des antibiotiques à large spectre, ayant de grandes chances de perturber la flore intestinale. C'est un moindre mal en cas d'infection avérée, mais ça peut être la cause de diarrhées sur un individu sain. Cette utilisation non contrôlée représente également des risques pour l'ensemble de la population en termes de pression de sélection, en favorisant l'émergence et la propagation de la résistance. En élevage encore plus qu'en santé humaine, le coût des médicaments est malheureusement trop dérisoire pour pouvoir exercer un quelconque frein sur leur utilisation (Dung *et al.*, 2020). Ce qui se passe dans les élevages est inquiétant pour la santé humaine parce que de très nombreux antibiotiques sont tout simplement les mêmes (Carrique-Mas *et al.*, 2020). Ainsi la colistine, qui est un antibiotique dit de dernière ligne (i.e. l'antibiotique de la dernière chance quand tous les autres ne fonctionnent plus), est très largement utilisée dans ces mêmes fermes de poulet et autres sortes d'élevage. Cette utilisation massive a récemment provoqué l'émergence de résistances qui se sont ensuite rapidement transmises aux populations humaines et ensuite d'homme à homme de par le monde. En effet, la résistance se propage et c'est ce qui rend ce problème encore plus épineux. Elle se propage d'homme à homme par contacts directs ou indirects par le transfert de bactéries résistantes, typiquement au sein d'un même foyer. Plus vicieux encore, les gènes de résistance peuvent se propager eux-mêmes de bactérie à bactérie. Ainsi un gène de résistance chez une bactérie qui normalement n'infecte pas l'homme, pourra quand même être transféré aux populations humaines. Ces transferts de bactéries et de gènes de résistance sont particulièrement favorisés dans des zones à forte densité humaine et animale comme on en trouve en Asie du Sud-Est, au Vietnam et en particulier dans les deux grands deltas de ce pays. Une autre particularité de ces populations d'Asie du Sud-Est est l'intense proximité des populations humaines et animales, favorisant ainsi les transferts en question. En dehors des villes (où la population peut toutefois être très élevée), presque tous les foyers ont des poules, des canards, un cochon à la maison. Au Vietnam, l'agriculture est essentiellement vivrière ou alors en petites exploitations. Par ailleurs, l'agriculture est traditionnellement diversifiée et intégrée. Le modèle dit de Ho Chi Minh (ou système VAC pour légumes, poissons, bétail en vietnamien) est ainsi un véritable modèle d'agroécologie comme illustré sur la figure 1. C'est un système à la fois très résilient et efficace, mais qui peut, du fait du cycle fermé de circulation de matière organique, intensifier la transmission de gènes de résistance et ceux d'autant plus dans les régions très denses comme les campagnes en Asie du Sud-Est (Fig. 1).

Une étude menée au Vietnam a montré qu'environ 10 % des légumes vendus sur le marché sont porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques, gènes de résistance très probablement issus de la consommation humaine et animale et véhiculés par les eaux d'irrigation. Par ailleurs, une autre étude a montré que les gènes de résistance étaient plus fréquents sur la viande de poulet, de porc et de canard issue des petites exploitations et vendue sur les marchés, que sur la viande issue des grandes exploitations et vendue en grandes surfaces (Nhung *et al.*, 2018).

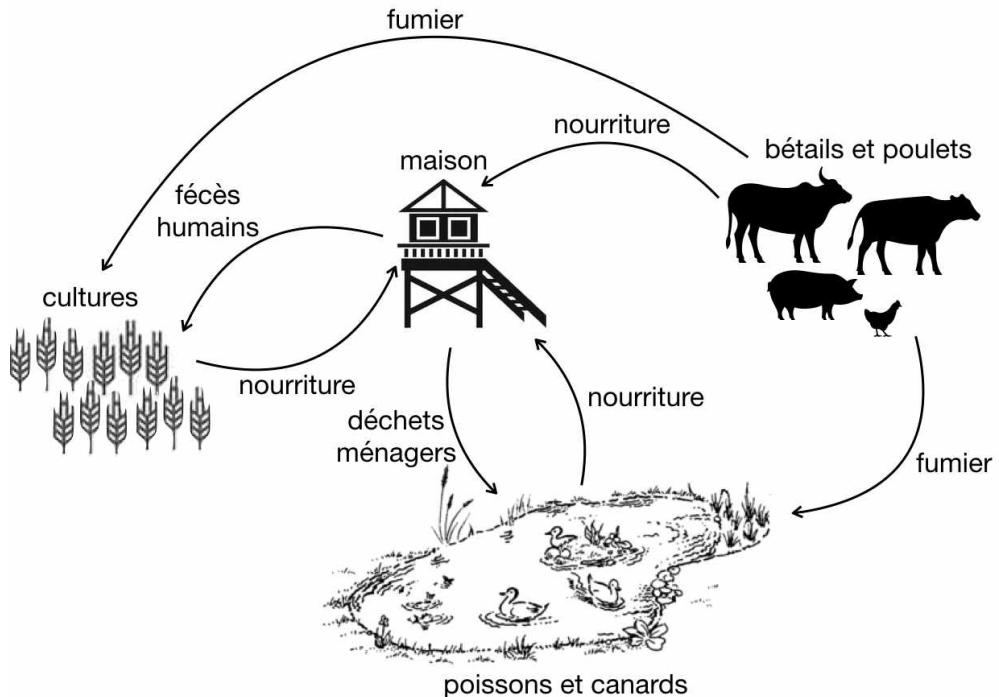


Fig. 1 : Système d'agriculture intégrée du Vietnam. Les déchets de nourriture sont utilisés pour nourrir poissons et canards, les excréments du bétail comme ceux des humains sont utilisés comme fumier, le limon des bassins et marres à poissons est utilisé comme engrais et le tout est au final consommé par les hommes (FAO ; <http://www.fao.org/3/Y1187E/y1187e10.htm>)

4. Antibio-résistance, pollution industrielle et santé humaine

Nous avons vu le rôle de la consommation d'antibiotiques dans les populations humaines (en hôpital comme en communauté) et de leur utilisation dans l'agriculture sur l'émergence de la résistance et comment les gènes de résistance peuvent très facilement se propager d'un compartiment à l'autre. Un compartiment que nous avons omis pour le moment et que nous allons traiter maintenant est celui constitué par le secteur industriel et plus particulièrement les pollutions des eaux et

des sols dues à ce secteur d'activités. Les pays émergents d'Asie comme le Vietnam sont souvent les ateliers du monde, voire les poubelles du monde, comme c'est le cas pour le Vietnam. En effet, le Vietnam joue un rôle important dans le recyclage du plastique à l'échelle mondiale (voir ce numéro Lemeur & Strady, Fanchette & Nguyen). La pollution industrielle constitue, par son effet toxique direct sur les organismes, un très sérieux problème pour l'environnement, la biodiversité et les populations humaines. Le Vietnam, qui a connu une pollution chimique massive durant la guerre avec les américains, est particulièrement concerné par des phénomènes de pollution des eaux et des sols. Par ailleurs, le Vietnam est géographiquement le déversoir de deux fleuves majeurs d'Asie du Sud-Est, le Mékong dans le sud du pays, et le fleuve Rouge dans le nord du pays, constituant ainsi le réceptacle final d'une pollution industrielle accumulée sur des centaines de kilomètres et drainant des populations de dizaines de millions d'individus. Les produits chimiques et métaux étant toxiques pour les organismes, c'est sans surprise que l'on observe des formes de résistance chez les bactéries, comme on a pu en observer contre les antibiotiques décrits plus haut. Ce qui a été une surprise en revanche, c'est de découvrir, notamment par une équipe de l'USTH (Université des Sciences et Technologies d'Hanoï), que l'évolution de la résistance chez les bactéries du sol ou des eaux pouvait, par un phénomène dit « d'autostop » en évolution, conférer une forme de résistance contre des antibiotiques communément utilisés en médecine et auxquels ces bactéries du sol et des eaux n'avaient jamais été exposées. Par les phénomènes de transferts de gènes de résistance entre bactéries et de bactéries entre compartiments évoqués plus haut, on comprend alors le risque indirect que cette pollution industrielle peut représenter pour la santé humaine.

5. L'approche « *One Health* »

Ce texte a montré les spécificités vietnamiennes et du Sud-Est asiatique qui favorisent l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques. Certains des mécanismes mis en lumière ici ne sont très probablement pas spécifiques au contexte asiatique ou vietnamien, mais plus facilement identifiables du fait de l'intensité des causes en jeu (utilisation intense de médicaments en santé humaine, dans l'agriculture et pollution industrielle). Ce que mettent très bien en lumière les travaux récents sur l'antibio-résistance, c'est le coût énorme que cela représente pour la société et l'extrême difficulté de lutter contre ce phénomène. Tout cela est essentiellement dû à un manque de compréhension des phénomènes et surtout à des causes très variées, qui dépassent très largement le contexte strictement médical. On sait donc aujourd'hui que limiter la consommation d'antibiotiques dans les populations humaines et implémenter une approche dite « *One Health* » sont deux points essentiels pour avoir un quelconque espoir d'amélioration, comme illustré sur la figure 2. Une approche « *One Health* » est une approche qui reconnaît que la

Références

- [1] Bañuls, A-L., T.V.A., Nguyen, Q.H., Nguyen, T.N.A., Nguyen, H.H., Tran, S. Godreuil, 2018. Antimicrobial resistance: the 70-year arms race between humans and bacteria. In, *Ecology and Evolution of Infectious Diseases in low-income countries: Pathogen Control and Public Health Management in Low-Income Countries*. Roche B, Broutin H & Simard F (Eds.) Oxford University Press, New York. pp 77-90.
- [2] Carrique-Mas, J. J., M. Choisy, N. Cuong, G. Thwaites, and S. Baker. 2020. An estimation of total antimicrobial usage in humans and animals in Vietnam. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 9:16.
- [3] Choisy, M., N. Cuong, T. D. Bao, B. T. Kiet, B. V. Hien, H. V. Thu, N. Chansiripornchai, *et al.*, 2019. Assessing antimicrobial misuse in small-scale chicken farms in Vietnam from an observational study. *BMC Veterinary Research* 15(1):206.
- [4] Collignon, P., and S. McEwen. 2019. One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 4:22–21.
- [5] Dung, N. T. T., B. D. Truong, N. V. Cuong, N. T. B. Van, D. H. Phu, B. T. Kiet, C. Rueanghiran, *et al.* 2020. A survey of retail prices of antimicrobial products used in small-scale chicken farms in the Mekong Delta of Vietnam. *Globalization and Health* 16(1):8.
- [6] FAO. The VAC system in Northern Vietnam by Le Thanh Luu. <http://www.fao.org/3/Y1187E/y1187e10.htm>.
- [7] Nga, D. T. T., N. T. K. Chuc, N. P. Hoa, N. Q. Hoa, N. T. T. Nguyen, H. T. Loan, T. K. Toan, *et al.*, 2014. Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: an observational study. *BMC Pharmacology & Toxicology* 15:6–10.
- [8] Nguyen, K. V., N. T. Thi Do, A. Chandna, T. V. Nguyen, C. V. Pham, P. M. Doan, A. Q. Nguyen, *et al.*, 2013. Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Viet Nam. *BMC Public Health* 13:1158–10.
- [9] Nhung, N. T., N. T. B. Van, N. Van Cuong, T. T. Q. Duong, T. T. Nhat, T. T. T. Hang, N. T. H. Nhi, *et al.*, 2018. Antimicrobial residues and resistance against critically important antimicrobials in non-typhoidal *Salmonella* from meat sold at wet markets and supermarkets in Vietnam. *International Journal of Food Microbiology* 266:301–309.
- [10] The Review on Antimicrobial Resistance, chaired by Jim O’Neill. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Dec 2014, http://www.jpiaamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1-2.pdf.
- [11] Roger, F., A. Caron, S. Morand, M. Pedrono, M. de Garine-Wichatitsky, V. Chevalier, A. Tran, *et al.*, 2016. One Health and EcoHealth: the same wine in different bottles? *Infection Ecology & Epidemiology* 6:30978–4.
- [12] Walsh, T. R. 2018. A one-health approach to antimicrobial resistance. *Nature Review Microbiology* 3(8):854-855.