

RÉDUIRE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ÉLEVAGE



PRESSE **Dossier**



04

UNE BRÈVE HISTOIRE
DES ANTIBIOTIQUES...
ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

06

L'ANTIBIORÉSISTANCE :
TOUS CONCERNÉS, TOUS IMPLIQUÉS

08

COMPRENDRE LES MÉCANISMES
DE RÉSISTANCE

12

DIMINUER L'UTILISATION
DES ANTIBIOTIQUES

17

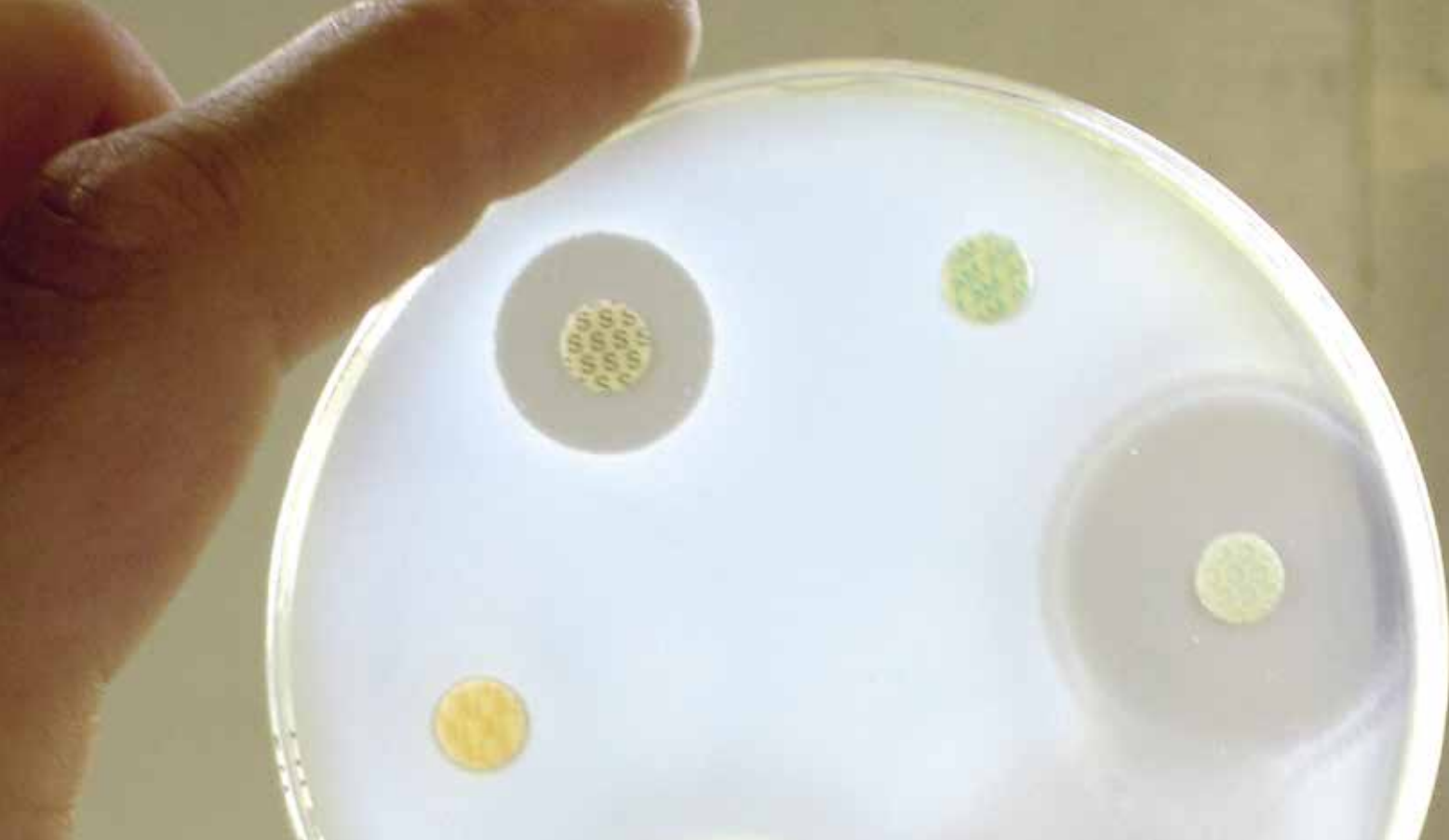
TROUVER DES ALTERNATIVES

22

DES PISTES POUR DE
NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

26

CONTACTS SCIENTIFIQUES



Antibiogramme par diffusion en gélose
(méthode des disques) © Inra - Florence Carreras

UNE BRÈVE HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES... ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Les antibiotiques ont révolutionné la médecine et permis de sauver des millions de vies. Mais leur usage abusif au cours des dernières décennies a entraîné l'apparition de résistances. Au point qu'aujourd'hui, ils peinent à traiter certaines infections pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement. Plus que jamais, il est donc primordial de réduire leur usage et, lorsqu'on les utilise, de respecter scrupuleusement les prescriptions. Des consignes que les plans nationaux qui se succèdent depuis 2002 s'efforcent de transmettre, avec plus ou moins de réussite. Dans la lutte contre l'antibiorésistance, le monde agricole, gros consommateur d'antibiotiques, montre un réel dynamisme.

LES ANTIBIOTIQUES, C'EST FANTASTIQUE !

C'est à Alexander Fleming que revient la paternité de la découverte des antibiotiques. En 1928, alors que le biologiste rentre de vacances, il constate que certaines boîtes de cultures hébergeant des bactéries staphylocoques n'ont pas été correctement immergées dans le bain désinfectant. Et elles sont couvertes de moisissures. En les observant de plus près, il s'aperçoit que leur prolifération a repoussé les staphylocoques. Ces moisissures qui repoussent visiblement les bactéries, sont des champignons : *Penicillium notatum*. Fleming baptise donc l'agent antibactérien « pénicilline ». Malgré l'importance de la découverte, il va falloir attendre la seconde guerre mondiale pour observer les premières applications de l'antibiotique. La pénicilline, produite à grande échelle grâce aux travaux de Howard Florey, Ernst Chain et Norman Heatley, à partir d'une souche de *Penicillium* va permettre de traiter un grand nombre de soldats blessés et de lutter ainsi contre les infections bactériennes liées aux conditions de vie difficiles. La pénicilline va être mondialement diffusée à l'issue du conflit et rapidement d'autres antibiotiques vont être utilisés contre des maladies infectieuses souvent fatales, telles que la tuberculose, la peste, la syphilis ou le choléra. À ce titre, ils représentent sans doute l'une des plus grandes découvertes de l'histoire de la médecine. Pourtant, dès les premiers essais, les scientifiques constatent que certaines bactéries résistent aux antibiotiques. À l'occasion du discours prononcé lors de la remise de son prix Nobel en 1945, Alexander Fleming fait d'ailleurs part de son inquiétude avec une étonnante lucidité. Il met notamment en garde contre les risques liés à l'utilisation abusive en sous-dosage du médicament qui permettrait aux bactéries, non seulement de s'adapter, mais aussi de transmettre cette résistance à d'autres bactéries, rendant le traitement inefficace.

UN DÉTOURNEMENT D'USAGE CATASTROPHIQUE

Une expérience menée à la fin des années quarante aux Etats-Unis montre qu'à très faible dose, les antibiotiques provoquent une accélération de la croissance des animaux, notamment des volailles et des porcs. Une aubaine alors que les chercheurs du monde entier, et notamment à l'Inra fondé en 1946, s'efforcent d'améliorer les techniques d'agriculture et d'élevage pour faire face à la pénurie alimentaire. Administrés au titre de facteurs de croissance, les antibiotiques sont alors considérés non plus comme des médicaments mais comme des compléments alimentaires et ce malgré la découverte de résistances chez des bactéries pathogènes d'origine animale comme les salmonelles et malgré la diffusion du rapport Swann. Dès 1969, ce rapport préconisait déjà d'interdire leur usage hors nécessité thérapeutique mais il faudra attendre 2006 pour qu'enfin, la pratique soit interdite au sein de l'Union Européenne (elle reste autorisée aux Etats-Unis).

ECOANTIBIO

Alors, tous les français seraient-ils définitivement accros aux antibiotiques ? Eh bien non. En 2011, le ministère de l'agriculture présente Ecoantibio 2017, un plan extrêmement ambitieux puisqu'il vise à réduire de 25% l'utilisation des antibiotiques en élevage en l'espace de cinq ans. Tous les acteurs sont mobilisés pour atteindre cet objectif, depuis les vétérinaires jusqu'aux éleveurs en passant bien sûr par les organismes de recherche, dont l'Inra, et les pouvoirs publics. Le plan s'organise autour de cinq axes :

- **AXE 1 :** Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs
- **AXE 2 :** Développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques
- **AXE 3 :** Renforcer l'encadrement des pratiques et des règles de prescription commerciales
- **AXE 4 :** Améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance
- **AXE 5 :** Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international.

Et c'est un succès ! De 2012 à 2016, la consommation baisse de 37%, soit 12% de mieux qu'attendu. Mieux, les fluoroquinolones et les céphalosporines, deux antibiotiques critiques, dont l'usage est réglementé depuis 2016, voient leur utilisation réduite respectivement de 75% et 81%. Mais pas question de baisser la garde. Les efforts doivent se poursuivre. Et c'est justement l'objet du plan Ecoantibio 2 (2017-2021) dont les quatre axes témoignent de la volonté de renforcer la formation des acteurs et de les accompagner dans les changements de pratiques dans le sens d'une approche globale « One Health », une seule santé :

- **AXE 1 :** Développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs
- **AXE 2 :** Communiquer et former sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses
- **AXE 3 :** Des outils partagés - Mettre à disposition des outils d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et administration responsables
- **AXE 4 :** Des efforts partagés - S'assurer de la bonne application des règles de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international.

UNE RÉELLE PRISE DE CONSCIENCE

La médecine humaine porte aussi sa part de responsabilité dans la diffusion de l'antibiorésistance. Prescrits à outrance, mal utilisés par les patients (voir le sous-dosage évoqué par Fleming), les antibiotiques ont entraîné l'émergence de bactéries multirésistantes, contre lesquelles il n'existe qu'un nombre restreint de traitements, voire aucun, dans le cas de bactéries pan-résistantes, déjà observées dans les établissements hospitaliers. Face au risque de ne plus pouvoir traiter certaines infections bactériennes ou pire, de voir resurgir des maladies disparues, il était urgent d'agir. Tout le monde se souvient du slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique », qui accompagnait le Plan national lancé en 2002 pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Cette opération a entraîné une baisse de la consommation de près de 20%. Malheureusement, depuis 2010, les ventes sont reparties à la hausse malgré un nouveau plan d'alerte soutenu par un slogan, il est vrai nettement moins remarqué : « Si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts ».

ONE HEALTH



Le concept One Health s'appuie sur le fait que la santé humaine, animale et celles des écosystèmes sont indissociables, et qu'il est, par conséquent, vain de les considérer individuellement. C'est particulièrement vrai, dès que l'on s'intéresse à l'antibiorésistance. Comme vous le découvrirez dans les pages suivantes, les bactéries résistantes présentes chez l'animal n'ont guère de difficulté à se transmettre à l'homme ou à l'environnement, et réciproquement. Tout cela peut sembler encore abstrait, alors prenons un exemple. Certains poulets de chair sont de véritables bombes à salmonelles, pourtant, ils s'en accommodent et ne développent pas de pathologie. Mais gobez un œuf contaminé, et vous risquez de contracter une salmonellose, une maladie potentiellement mortelle. Et si les bactéries que vous avez ingérées sont, en plus, résistantes aux antibiotiques, alors préparez-vous à passer quelques journées difficiles, dans le meilleur des cas.

Limiter les antibiotiques en élevage et proposer des solutions alternatives à leur usage est donc indispensable pour réduire l'apparition de résistances transmissibles à l'homme (lors de la consommation de lait, de viande ou d'œufs) ou à l'environnement (via les fèces, les crachats des animaux contaminés ou le lisier répandu dans les champs). Ou à d'autres animaux du groupe, qui vont transmettre à leur tour cette résistance. C'est tout l'objet de l'approche One Health, qui vise à impliquer l'ensemble des acteurs de la santé humaine, animale et environnementale dans une réflexion commune, notamment pour lutter contre les effets de l'antibiorésistance. Un concept appliqué de longue date à l'Inra, dans le cadre de projets multidisciplinaires tels que le Réseau recherche Antibiotiques Animal (R2A2) qui réunit des chercheurs impliqués dans la recherche fondamentale et appliquée, ainsi que dans les sciences sociales.



© Inra - William Beaucardet

L'ANTIBIORÉSISTANCE : TOUS CONCERNÉS, TOUS IMPLIQUÉS

Réduire l'usage des antibiotiques est une nécessité, pour limiter l'apparition et les risques de propagation de bactéries multi-résistantes. Pour cela, une prise de conscience et un changement radical des pratiques dans une approche « One Health » sont nécessaires. Pour accompagner cette évolution, l'Inra multiplie les initiatives visant à fédérer toutes les disciplines scientifiques autour de projets de recherche communs, tout en impliquant l'ensemble des acteurs du monde agricole.

R2A2, LE THINK TANK DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

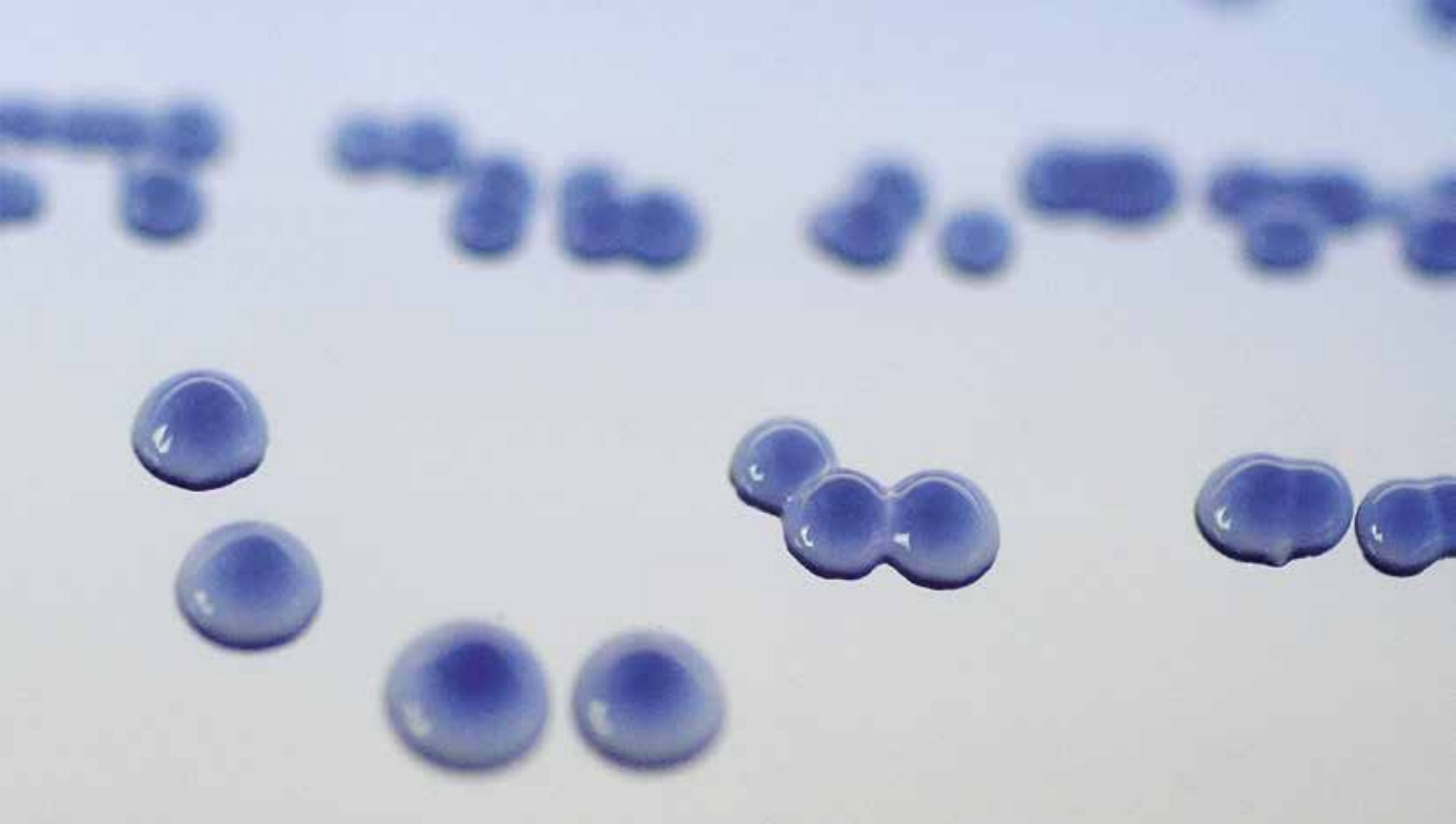
Inauguré en 2013, R2A2, pour Réseau Recherche Antibiotiques Animal, est un laboratoire d'idées multidisciplinaire. Financé par le métaprogramme de l'Inra « Gestion Intégrée de la Santé des Animaux », il est construit autour d'une thématique bien précise : la réduction de l'usage des antibiotiques en médecine animale, afin de limiter l'apparition et la dissémination des résistances. Plusieurs fois par an, R2A2 organise des réunions traitant de problématiques variées. Par exemple les raisons du manque d'observance des mesures de prévention de la part des éleveurs, le lien entre microbiote et santé ou encore l'usage des antibiotiques dans la filière cunicole. Sociologues, généticiens, spécialistes des maladies infectieuses, nutritionnistes, pharmacologues, épidémiologistes, vétérinaires, acteurs économiques, conseillers techniques, éleveurs... Tous échangent en direct, imaginent des pistes de recherche et construisent des projets en lien avec la thématique abordée. Ces réunions, qui facilitent le rapprochement d'individus ou de secteurs peu habitués à se côtoyer, ont donné naissance à de nombreuses initiatives. Ainsi le projet OMAP (*Optimizing metaphylactic use of antimicrobials in poultry*) fédère les sciences sociales, l'épidémiologie, la pharmacologie et les sciences cliniques autour des pratiques de métaphylaxie* en élevage avicole. Il s'articule autour de trois volets complémentaires : identifier les aspects techniques et sociologiques qui influencent l'usage d'antibiotiques en ferme ; développer des systèmes innovants de détection précoce des problèmes de santé, dans le cadre d'une médecine de précision ; optimiser l'usage des antibiotiques pour éviter les surdosages et sous dosages qui, les uns comme les autres, contribuent au développement de résistances. Parmi les autres projets notables, TRAJ a permis d'identifier les trajectoires de changement de pratiques en matière d'utilisation des antibiotiques en élevage. Dans la continuité, PSYCHO, financé par le Plan Ecoantibio 2017, s'attache maintenant à comprendre plus précisément l'influence du facteur humain dans le changement de pratiques liées à l'utilisation des antibiotiques en filière avicole. Prochaine étape pour R2A2 : étudier l'état d'avancement de la réduction d'usage des antibiotiques dans la filière porcine, cunicole et, pour la première fois, aquacole.

* Le terme de métaphylaxie est utilisé pour le traitement de l'ensemble d'un groupe dès l'apparition d'infections chez un certain nombre d'animaux.

LES SCIENCES SOCIALES AU CHEVET DES VÉTÉRINAIRES

Comment en est-on arrivé là ? Quels sont les événements qui ont conduit à la généralisation de l'élevage intensif, avec pour conséquence, un usage inconsidéré des antibiotiques, y compris (jusqu'à une date récente) comme facteurs de croissance ? Et comment les vétérinaires, seuls habilités à prescrire des médicaments après la loi du 29 mai 1975, ont-ils pu devenir à ce point dépendants de la vente des produits, qui représentent aujourd'hui entre 60 et 90% de leurs revenus ? Enfin, comment réduire cette dépendance tout en poursuivant les actions destinées à limiter l'usage des antibiotiques en médecine animale ? C'est à ces questions que six chercheurs en sciences sociales vont s'efforcer de répondre, dans le cadre du projet AMAGRI (*Antimicrobials in agriculture : actors, practices, conflicts*). Historiens, sociologues, politistes et économistes, partagent trois objectifs. D'abord, retracer l'histoire de l'usage des antibiotiques depuis 1975 jusqu'au plan Ecoantibio, pour comprendre les liens entre les politiques mises en œuvre depuis 40 ans et leurs conséquences sur l'antibiorésistance. Ensuite, identifier des moyens permettant aux vétérinaires d'évoluer dans leur métier. Des pistes sont déjà à l'étude, notamment le développement de nouveaux services, un changement d'organisation du travail (regroupement de cabinets par exemple) ou la facturation de tâches jusqu'alors réalisées gratuitement, car compensées financièrement par la vente des médicaments. Enfin, les chercheurs vont aussi observer les changements des relations entre les acteurs dans les filières bovines, porcines et aviaires et tenter d'identifier les leviers qui pourraient contribuer à réduire encore l'usage des antibiotiques. AMAGRI s'inscrit dans la continuité du projet TRAJ (Trajectoires de changement de pratiques en matière d'utilisation des antibiotiques en élevage) qui, de 2014 à 2016, a étudié les ressorts techniques, économiques et sociaux du recours aux antibiotiques dans la gestion des maladies animales. Les chercheurs de l'Inra se sont notamment intéressés aux éleveurs pionniers de la réduction, voire de la suppression des antibiotiques, pour tenter de comprendre d'où venaient leurs motivations, comment ils s'y étaient pris, comment ils étaient accompagnés et quelles difficultés ils avaient rencontrées.





Colonies de *Streptococcus salivarius*.
© Inra - Pierre Leblond

COMPRENDRE

LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

L'antibiorésistance est un problème complexe. Et pour cause, voilà des millions d'années que les bactéries évoluent pour s'adapter à l'environnement, pour se nourrir, pour se multiplier et pour survivre. C'est la raison pour laquelle quelques années seulement leur ont suffi pour se prémunir contre les armes que nous avons déployées pour les combattre. À l'Inra, les chercheurs décortiquent les stratégies, souvent très perfectionnées, qui permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques, et les méthodes qu'elles emploient pour disséminer ces résistances à d'autres bactéries, pathogènes ou non.

LA CONJUGAISON BACTÉRIENNE, PRINCIPAL AGENT DE PROPAGATION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

La plupart des antibiotiques utilisés aujourd'hui ont été initialement découverts chez des micro-organismes naturellement présents dans l'environnement. La pénicilline, on l'a vu, est issue d'un champignon. Il n'est donc pas étonnant que des bactéries pathogènes aient développé au cours de leur évolution, une résistance à ces agresseurs (et donc à l'antibiotique qui en est issu), et l'aient transmise à leur « descendance ». Mais les bactéries disposent d'autres moyens pour acquérir ou propager leur résistance. À commencer par les transferts génétiques horizontaux, qui peuvent s'opérer par transformation, transduction ou conjugaison. Ce dernier dispositif étant le plus répandu, voyons de plus près comment il fonctionne. On trouve dans la plupart des bactéries, des molécules d'ADN circulaires appelées plasmides, capables de se répliquer indépendamment du chromosome. Ces plasmides sont des éléments génétiques mobiles qui peuvent porter un ou plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques. Certains en intègrent une si grande variété qu'ils rendent la bactérie pan-résistante, c'est à dire insensible à tous les antibiotiques connus ! Or le mécanisme de conjugaison bactérienne, qui peut survenir lorsque deux bactéries sont en contact, permet le transfert d'une copie du plasmide portant les gènes de résistance, vers des bactéries jusqu'alors sensibles, les rendant résistantes à leur tour... et capables de transférer elles-aussi ce nouveau plasmide. Ce mécanisme peut conduire à une dissémination rapide de la résistance dans les communautés bactériennes (microbiotes) et compromettre les chances de réussite d'un traitement antibiotique.

COMME DANS LA VRAIE VIE

Au centre Inra Val-de-Loire, les chercheurs de l'Inra étudient les mécanismes de dissémination de l'antibiorésistance chez les poulets. Et pour cela, pas besoin de partir dans les élevages. Le site héberge en effet des installations expérimentales dédiées à l'étude de la filière volaille. L'avantage c'est qu'ici, tous les maillons de la chaîne sont représentés, depuis la ponte jusqu'à l'élevage du poulet de chair. Un terrain idéal pour observer les résistances naturellement présentes et étudier, d'une part, les mécanismes de transmission verticale entre les animaux possédant un lien de parenté, et d'autre part la transmission « horizontale » : dans quelle mesure l'environnement dans lequel est élevé l'animal intervient dans le transfert des bactéries résistantes. Ces observations vont permettre d'identifier les pratiques agricoles pouvant favoriser la dissémination de l'antibiorésistance, et celles qu'il convient de mettre en œuvre pour limiter les risques.



© Inra

SUCRE ALORS!

Les chercheurs de l'Inra ont récemment identifié sur un type de plasmide doté de gènes de résistance, un dispositif lui permettant de métaboliser certains sucres, conférant ainsi à la bactérie pathogène, un avantage en termes de croissance et par conséquent de dissémination. Et c'est une très mauvaise nouvelle, car ces mêmes sucres sont utilisés depuis des années comme prébiotiques* ! Ces composés sont administrés aux animaux souffrant de troubles digestifs et leur effet bénéfique pour la flore commensale est avéré. Alors, le remède serait-il pire que le mal ? C'est ce que vont déterminer les chercheurs. Dans le cadre du projet PLASMEQUI, ils vont mesurer l'impact de l'usage de ces prébiotiques sur la présence, la dissémination et l'amplification des plasmides, en comparant les élevages équiins qui les utilisent ou non.

* Un prébiotique est constitué de fibres alimentaires qui stimulent sélectivement la croissance et/ou l'activité de bactéries intestinales et est potentiellement associé à la santé et au bien-être de l'hôte.

LES PHAGES, NOUVEAUX VECTEURS D'ANTIBIORÉSISTANCE ?

En 2014-2015, une série d'études provoque l'émoi de la communauté scientifique. Des chercheurs annoncent avoir découvert des gènes d'antibiorésistance dans le génome de certains bactériophages (virus infectant les bactéries). Si la nouvelle inquiète à ce point, c'est que les phages circulent beaucoup entre les bactéries. Comme si la situation n'était pas déjà assez compliquée, avec le transfert des résistances par les plasmides. On sait depuis longtemps que les bactériophages peuvent emporter des gènes lors du transfert par transduction. Mais ils le font par erreur ! Dans environ un cas sur dix-mille, ils récupèrent en effet un morceau de la bactérie hôte à la place de leur propre génome, et s'en vont avec. Devant l'ampleur de la menace, plusieurs équipes de chercheurs, dont certains à l'Inra, ont décidé de mener une analyse très fine de tous les bactériophages connus, afin d'identifier d'éventuels gènes bactériens de résistance. Et devinez quoi : ils n'en ont trouvé aucun ! La raison, c'est que les premières études métagénomiques nécessitaient une puissance de calcul colossale. Du coup, pour que le traitement ne s'éternise pas, les analyses portaient sur de tout petits fragments d'ADN. C'est sans doute pour cette raison que les chercheurs qui les ont menées ont un peu extrapolé les résultats alarmistes qu'ils avaient obtenus. L'article publié par l'Inra en 2016 à la suite des travaux plus récents se veut donc rassurant. En tout cas pour le moment. Parce que les phages ont naturellement une grande faculté à acquérir de nouveaux gènes. S'ils n'en portent pas de résistants aujourd'hui, c'est peut-être parce qu'ils n'en tirent aucun bénéfice. Mais il faut savoir que nombre d'entre eux ne tuent pas la bactérie qu'ils attaquent. Au contraire, ils s'y installent et y vivent en symbiose. Dans ces conditions, le virus pourrait avoir intérêt à apporter avec lui une résistance aux antibiotiques, histoire de s'attirer les bonnes grâces de son hôte. Heureusement, aucun comportement de ce genre n'a encore été observé.

LE BÂTISSEUR ET LE PROFITEUR

Il existe deux catégories d'éléments génétiques mobiles capables de transférer, par le mécanisme de conjugaison, une copie d'eux-mêmes vers une autre bactérie. Les premiers, qu'on nomme ICE pour éléments intégratifs conjuguatifs, disposent du matériel génétique leur permettant de coder l'appareil de conjugaison, c'est-à-dire de fabriquer le tunnel par lequel ils vont passer pour coloniser une autre bactérie. Ce n'est pas le cas des IME (éléments intégratifs mobilisables) qui, opportunistes, profitent de la liaison établie par les ICE pour franchir la frontière qui les sépare de la bactérie réceptrice. Tous deux sont susceptibles de disséminer des gènes de résistance aux antibiotiques.



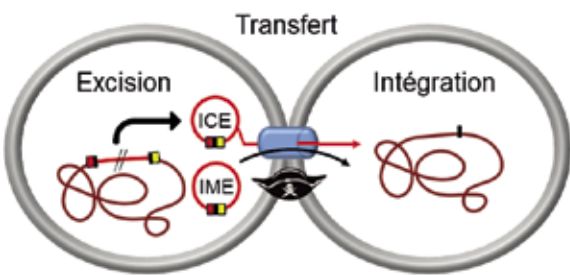
Différentes colonies bactériennes : les grosses contiennent *Lactobacillus casei*, les moyennes *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* et les petites *Bifidobacterium sp.* © Inra - Anne Hélène Cain

LE GRAND INVENTAIRE

Vaste famille bactérienne que celle des streptocoques ! On y trouve des espèces pathogènes, par exemple *Streptococcus suis*, qui se transmet à l'homme principalement par contact avec les porcs ou sangliers contaminés. Mais aussi des agents pathogènes opportunistes* tel *Streptococcus agalactiae*, sans oublier les espèces commensales (*Streptococcus salivarius*) ou alimentaires, comme *Streptococcus thermophilus* utilisé dans la fabrication du yaourt. Or toutes ces bactéries sont susceptibles de se croiser dans notre organisme... et d'échanger des gènes, notamment par le biais du transfert par conjugaison. Les chercheurs de l'Inra et de l'Université de Lorraine, étudient depuis plusieurs années les mécanismes de transfert de gènes chez les streptocoques et notamment la dissémination des gènes de résistance. Les scientifiques s'efforcent plus particulièrement de caractériser les éléments génétiques mobiles présents dans les différentes espèces de streptocoques. Pour cela, ils développent en collaboration avec l'Inria et avec l'unité Inra Mathématiques et informatique appliquées du

génomique à l'environnement, un outil de bio-informatique, ICE-Finder, qui leur permet d'automatiser et donc d'accélérer considérablement la recherche des ICE et IME dans les milliers de génomes à disposition. Ils ont ainsi montré que la variété de ces éléments était bien plus importante qu'attendue et surtout qu'un grand nombre d'entre eux portaient des résistances aux antibiotiques. Mais pourquoi les ICE et IME s'excisent-ils du chromosome bactérien pour disséminer leurs gènes vers d'autres bactéries ? C'est ce que les chercheurs tentent à présent de découvrir. Des études ont montré que certains antibiotiques provoquant des lésions sur l'ADN pouvaient induire un stress déclenchant l'excision de l'élément, mais des travaux complémentaires sont nécessaires pour préciser le mécanisme. Et pourquoi pas, à terme, l'interrompre, ou au moins le contrôler ?

* Un agent pathogène opportuniste est un micro-organisme qui ne provoque habituellement pas de maladie mais qui peut devenir pathogène dans certaines conditions, lorsque le système immunitaire et la résistance de l'individu sont affaiblis.



QUAND LES BONNES BACTÉRIES S'ÉCHANGENT DE MAUVAIS GÈNES

La transformation est un mécanisme qui permet à une bactérie dite compétente, « d'ouvrir » son enveloppe de manière transitoire, afin de récupérer de l'ADN libre présent dans l'environnement. Cette action lui permet par exemple, d'acquérir un avantage compétitif, comme la possibilité d'utiliser des nutriments que ses voisines ne peuvent exploiter. Or, les chercheurs ont découvert dans le lait et en très faible quantité, de l'ADN libre portant des gènes codant pour des antibiorésistances. Pourrait-il être récupéré par une bactérie compétente non pathogène, comme *S. thermophilus*, utilisée dans la fabrication des yaourts et de nombreux fromages ? Probablement pas facilement. Les essais réalisés avec des ADN de streptocoques pathogènes porteurs de gènes d'antibiorésistance montrent que ces gènes ne parviennent pas à s'intégrer dans le chromosome de l'hôte, via le mécanisme de transformation. Pourtant, on trouve des gènes d'antibiorésistance dans ces bactéries utiles. Alors, comment les acquièrent-elles ? Peut-être à partir d'autres séquences que celles testées, ou via les deux autres moyens de transfert que sont la conjugaison, à l'aide des plasmides, et la transduction, impliquant les bactériophages. Les chercheurs continuent d'explorer ces pistes avec un objectif commun : comprendre comment fonctionnent ces mécanismes pour, à terme, tenter de les inhiber.



Streptococcus thermophilus
© Inra - Thierry Meylheuc

LES BOUES, VECTEURS DE DIFFUSION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Les boues d'épuration, produites au cours du traitement des eaux usées, sont majoritairement épandues sur des sols agricoles en France. Elles contiennent en effet des éléments fertilisants tels que le phosphore et l'azote, qui constituent une bonne alternative à l'usage des engrais minéraux ainsi que des matières organiques, qui contribuent à enrichir les sols. Malheureusement, elles transportent aussi des molécules organiques et métalliques, des bactéries et des gènes potentiellement résistants à des antibiotiques, qui risquent alors de contaminer le continuum sol/eau/plante/animal/homme. Environ sept millions de tonnes de boue fraîche sont épandues chaque année sur les terres agricoles. C'est minuscule, comparé aux trois cents millions de tonnes d'effluents d'élevage (fumier, lisier...), qui peuvent contenir aussi des antibiotiques ! Mais les boues transportent en général une plus grande palette de molécules organiques et antibiotiques que les effluents d'élevage, car elles sont produites à partir des eaux usées domestiques et industrielles. Comme montré par plusieurs auteurs, la pratique d'épandage contribue à la dissémination de l'antibiorésistance. Mais dans quelles conditions, et avec quelles conséquences ? C'est ce qui est étudié dans le cadre du projet MADSludge (optimisation de la filière de traitement des boues pour limiter la dissémination d'antibiotiques/antibiorésistances). Après avoir dopé de la boue brute avec des antibiotiques, les chercheurs de l'Inra ont produit des boues traitées en employant les mêmes procédés que ceux utilisés par les stations d'épuration (à savoir le séchage, le chaulage, la méthanisation, le compostage, un double traitement par méthanisation et compostage). Ils ont ensuite placé ces boues traitées ainsi qu'une boue non traitée, en incubation entre deux épaisseurs de sol, dans des sacs individuels autorisant les échanges biologiques et chimiques, afin de suivre indépendamment l'évolution de l'antibiorésistance dans le sol et la boue. Durant un an, les chercheurs prélèvent régulièrement des échantillons de sol et de boues, et observent dans quelle mesure les boues, selon leur traitement, modulent la dissémination de l'antibiorésistance dans le sol et comment le sol joue sur sa résilience. Ils étudient ainsi les phénomènes de transfert de gènes pour vérifier si les bactéries résistantes présentes dans les sacs, transmettent leur résistance aux bactéries du sol et vice versa. À terme, ces travaux permettront de proposer des préconisations d'usage à l'attention des exploitants agricoles, par exemple en leur suggérant d'utiliser telle boue plutôt qu'une autre, tout en considérant les contraintes liées aux plans d'épandage (type de sol, de culture).



ehp ©

DIS-MOI QUELLES CROTTES TU MANGES...

Les lapereaux mangent les crottes de leur mère. Ce comportement, observé chez de nombreux autres animaux (les porcelets consomment chaque jour vingt grammes de fèces au moment du sevrage), est loin d'être anodin. En effet, la coprophagie contribue à transmettre d'une génération à l'autre, les gènes d'antibiorésistance présents dans le microbiote intestinal. Et il peut y en avoir beaucoup. Lors d'une étude récente, les chercheurs de l'Inra ont ainsi identifié, par analyse



© Fotolia

génomique, plus de cent gènes de résistance dans les fèces de trente lapines provenant de toute la France. Et douze d'entre eux étaient présents chez tous les animaux, y compris dans des élevages qui n'avaient connu aucun traitement antibiotique au cours des huit dernières années. Parmi les fèces analysées, certaines présentaient une grande quantité de bactéries résistantes, tandis que d'autres au contraire n'en avaient qu'un faible nombre. Au cours d'une expérimentation, les chercheurs ont alors remplacé les crottes de mères présentant un microbiote ayant une forte quantité de bactéries résistantes, par d'autres issues de lapines nettement plus préservées. Comme on s'y attendait, les lapereaux qui les ont consommées ont développé un microbiote beaucoup moins colonisé par les bactéries résistantes que s'ils avaient grignoté les fèces de leur mère. Aussi, en raison de la moindre présence de gènes résistants, seront-ils plus faciles à soigner par une antibiothérapie dans le cas où ils seraient atteints d'une infection. Seul bémol, la méthode de remplacement des fèces entraîne un important surplus de main-d'œuvre. Aussi, si l'intérêt est évident, en termes de contrôle de la dissémination des résistances, y compris chez l'homme, cette stratégie ne présente pas d'intérêt économique pour les éleveurs. Afin de les inciter à la mettre en œuvre, les chercheurs étudient comment enrichir ce microbiote sain, par exemple en ajoutant des bactéries bénéfiques, susceptibles d'accélérer la croissance du lapin. Un traitement gourmand en main d'œuvre mais favorisant à la fois la bonne santé des lapins et leur croissance présenterait un intérêt à la fois économique, environnemental et de santé publique, le coût de la main d'œuvre étant compensé par les meilleures performances de survie et de croissance des animaux.



© Inra - Christophe Maître

DIMINUER L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont indispensables. Et ils constituent le moyen le plus efficace, et souvent le seul aujourd'hui, pour lutter contre certaines pathologies d'élevage. Il convient donc de les utiliser correctement, et seulement lorsque c'est nécessaire. Pour réduire leur usage, et donc limiter l'apparition de résistances, la vaccination, la sélection génétique ou la surveillance individuelle des individus, constituent des pistes prometteuses.



© Inra - Odile Bernard

ANTIBIOTIQUES : À TROP PRÉVENIR, ON RISQUE DE NE PLUS GUÉRIR

Grâce aux mesures mises en œuvre dans le cadre du plan Ecoantibio, on assiste à une réduction importante, voire spectaculaire, des prescriptions d'antibiotiques à titre préventif. Mais ces pratiques n'ont malheureusement pas totalement disparu. Ainsi certains éleveurs continuent d'appliquer un traitement aux vaches laitières lors du tarissement, la période qui marque l'interruption de la lactation avant le vêlage et le cycle suivant. L'introduction d'un antibiotique intra-mammaire a pour but d'éliminer les agents pathogènes « potentiellement » présents, avant la lactation suivante, afin de réduire le risque de mammites. La filière laitière n'est pas la seule où subsistent ces usages. Dans l'industrie porcine par exemple, les antibiotiques sont encore employés au moment du sevrage, pour prévenir les risques de diarrhées causées par *Escherichia coli*. Le problème, c'est que non seulement ces pratiques ne sont pas toujours efficaces, mais surtout, cet usage inconsidéré des antibiotiques augmente les risques d'apparition et de dissémination des gènes d'antibiorésistance.

ANIMAUX SOUS TRÈS HAUTE SURVEILLANCE

Inaugurée en tout début d'année 2018, l'unité InTheRes, pour Innovations thérapeutiques et résistances, a pour mission de réduire l'usage des antibiotiques et antiparasitaires en médecine animale. Pour s'acquitter de cette tâche immense, les chercheurs vont orienter leurs recherches suivant deux axes principaux : le développement de la médecine de précision et l'optimisation des stratégies thérapeutiques. L'un des défis consiste à mettre un terme à la métaphylaxie, autrement dit le traitement de l'ensemble d'un groupe dès l'apparition d'infections chez un certain nombre d'animaux. Cette méthode radicale revêt un avantage, car la probabilité de guérison est plus forte si les antibiotiques sont employés dès les premiers symptômes. Mais la contrepartie négative, c'est qu'en traitant aussi les animaux sains, on augmente le risque d'apparition et de dissémination de bactéries résistantes. La solution, pour éviter cet important dommage collatéral serait de détecter les animaux malades aux tout premiers signes d'infection, afin de les traiter en priorité. Et pour ça, rien de mieux que d'assurer un suivi personnalisé de chaque animal. Une mission sur mesure pour les mathématiciens de l'Inra et de l'École nationale vétérinaire de Toulouse. Grâce à des capteurs disséminés sur les abreuvoirs, les mangeoires, et sur les animaux eux-mêmes, ils récupèrent une masse considérable de données, qu'ils vont exploiter pour détecter ce qui, chez un animal, correspond à un comportement normal et ce qui ne l'est pas. Par exemple une vache qui boit trop, ou pas assez, un porc qui se déplace bizarrement, une brebis dont la température baisse ou augmente anormalement. Et pour les poulets de chair en élevage intensif, comment fait-on ? Pas question d'implanter des puces électroniques à des milliers de volatiles évidemment. Mais elles seront tout aussi étroitement surveillées grâce à des caméras couplées à des algorithmes qui permettront de suivre individuellement chaque animal et de scruter son comportement.



© Inra - William Beaucaudet

OPTIMISER L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Le Big Data et l'Intelligence artificielle sont de formidables outils utilisables en amont, mais ils ne mettront pas un terme à l'usage des antibiotiques. Ces derniers restent évidemment précieux et souvent indispensables lorsque la maladie est déclarée. Mais il est possible d'optimiser leur efficacité. C'est l'autre axe des recherches menées par l'unité InTheRes. On sait aujourd'hui que plus la durée d'exposition au médicament se prolonge, plus on augmente le risque d'apparition de résistances. Or les chercheurs veulent en faire de vrais commandos, qui frappent vite et fort, avant de disparaître sans laisser de trace. Par exemple en associant les antibiotiques avec d'autres médicaments, comme des bactériophages ou des molécules ciblées sur l'anti-virulence par exemple. Ou, une fois le pathogène identifié, en combinant deux antibiotiques aux modes d'action différents. Si l'un est bloqué, l'autre passera outre la résistance. L'usage conjoint d'antibiotiques et de probiotiques ou huiles essentielles est aussi étudié, dans le but de rétablir ou équilibrer le microbiote intestinal en amont et en aval du traitement.

L'INFLUENCE DES GÈNES DANS LA RÉSISTANCE AUX MALADIES

Il existe une variabilité génétique pour pratiquement tous les caractères. Cette variabilité se traduit par des animaux plus ou moins grands, robustes, aptes à la reproduction, produisant plus ou moins de lait plus ou moins riche, et plus ou moins sensibles aux maladies. Mais la génétique n'explique pas tout. La plupart des caractères dépendent à la fois de la génétique et du milieu. L'héritabilité mesure la part de la génétique dans le déterminisme d'un caractère. Pour la majorité des caractères, elle est inférieure à 50%. Pour la résistance aux maladies, elle est souvent faible (2 à 15% environ), montrant ainsi que le fait d'être malade dépend majoritairement du milieu. Et c'est logique, si des bactéries pathogènes sont présentes, ou si l'éleveur ne respecte pas les mesures d'hygiène, le risque d'apparition de maladies est plus important. En revanche, entre groupes génétiques extrêmes même à l'intérieur d'une même race, le risque de contracter une maladie varie fortement. Ainsi, par exemple, placés dans le même milieu, les animaux génétiquement sensibles aux mammites ont environ deux fois plus de mammites que les animaux résistants. C'est sur cette thématique de la résistance génétique aux maladies que travaillent les chercheurs de l'Inra. Ils étudient le déterminisme génétique d'un certain nombre de caractères, dont la résistance aux maladies, depuis les mécanismes génétiques impliqués jusqu'aux méthodes de sélection en relation directe avec les professionnels. La vache n'est pas une espèce modèle et elle se prête mal à l'expérimentation, du fait de sa taille, son coût et de sa faible capacité de reproduction. Mais les travaux peuvent s'appuyer sur une immense base de données qui répertorie les pedigrees et les performances de très nombreux bovins de France : production, reproduction, longévité, morphologie, mammites, pathologies des pattes... en tout une quarantaine de caractères. Ces phénotypes permettent aux chercheurs de caractériser le potentiel génétique d'un animal et, en le comparant à son génome, d'identifier les gènes impliqués dans un caractère comme la résistance ou la sensibilité à une pathologie. Ainsi, un taureau reproducteur est dit « améliorateur » pour la résistance aux mammites si ses filles ont moins de mammites que le reste de la population, toutes choses égales par ailleurs. La sélection de taureaux résistants qui transmettent ce trait à leur descendance permet d'améliorer la résistance dans la population. Toutefois, le recueil des informations sur les maladies reste encore incomplet, ce qui constitue une limite importante. Au-delà des cas de mammites qui sont bien renseignées, diverses pathologies font l'objet d'un gros effort de collecte : paratuberculose, pathologies des pattes, métrites, maladies métaboliques, mortalité du jeune...

GÉNÉTIQUE ET PATHOLOGIES DES PATTES

Les pathologies des pattes sont l'une des principales causes de mal-être et de réforme chez les bovins. Mais quelle est l'influence de la génétique dans la résistance ou la sensibilité des animaux à ces maladies ? Pour le savoir, l'Inra mène depuis plusieurs années une grande étude, qui s'appuie en partie sur les compétences des pareurs. Ces « podologues des bovins » interviennent régulièrement dans les élevages pour tailler et soigner les sabots des vaches. Après une phase de normalisation de l'information et le développement d'outils de saisie (notamment des tablettes « bouse-résistantes »), les pareurs répertorient sur le terrain onze pathologies qu'ils constatent sur les bêtes. Avec leur aide, une base de données concernant plusieurs centaines de milliers d'animaux a été constituée, dont une partie a fait l'objet d'un génotypage, c'est-à-dire d'une analyse du génome. Cette base de données permet aujourd'hui d'estimer la relation phénotype-génotype, d'identifier les différences de potentiel génétique entre animaux et de sélectionner les plus résistants. Malgré une héritabilité faible de l'ordre de 5%, on peut mettre en évidence des différences génétiques notables utilisables en sélection. Les chercheurs essaient à présent d'identifier les variants génétiques impliqués dans le déterminisme de la résistance ou de la susceptibilité aux pathologies, et d'en comprendre la cause. Ces recherches permettront non seulement d'améliorer les prédictions, une information précieuse pour les sélectionneurs, mais aussi de comprendre les facteurs déclencheurs de la maladie. Et ce n'est pas forcément de l'immunité. Une corne de sabot plus solide par exemple, peut suffire à réduire le risque de pathologies des pattes.

AMÉLIORER LA COMPÉTENCE IMMUNITAIRE ET LA RÉPONSE À LA VACCINATION EN ÉLEVAGE

Vous l'avez sans doute remarqué. Lors des épisodes de grippe saisonnière ou de rhume, certains individus ne sont jamais affectés, alors que d'autres tombent régulièrement malades. Eh bien il en va de même pour les animaux. Prenez les porcelets par exemple. Lors du sevrage, certains vont contracter des pathologies, et peut-être en mourir, tandis que d'autres, bien qu'élevés dans les mêmes conditions, résisteront aux maladies ou les surmonteront sans grand dommage. Mais, comme on ne sait pas repérer les animaux à risque, les éleveurs sont souvent tentés de tous les traiter aux antibiotiques notamment pendant cette période du sevrage, à titre préventif. Des chercheurs de l'Inra s'attachent à identifier les déterminants impliqués dans les défenses immunitaires des animaux. Autrement dit : qu'est-ce qui explique que certains animaux soient naturellement plus résistants que d'autres à des maladies ou répondent mieux que d'autres à une vaccination. Pour le comprendre, les chercheurs s'intéressent de près au microbiote intestinal où ils espèrent découvrir des variations pouvant justifier, en partie au moins, cette compétence immunitaire. Ils scrutent aussi le génome de populations de porcs, afin de repérer les gènes impliqués. La question est primordiale pour sélectionner les animaux sur des caractères de santé et contribuer à améliorer l'efficacité des vaccins, dans le but de réduire l'usage des antibiotiques. L'identification des déterminants des compétences immunitaires pourrait permettre aux éleveurs d'améliorer non seulement la robustesse, mais aussi la réponse vaccinale des générations futures.



© Inra - Christophe Maître

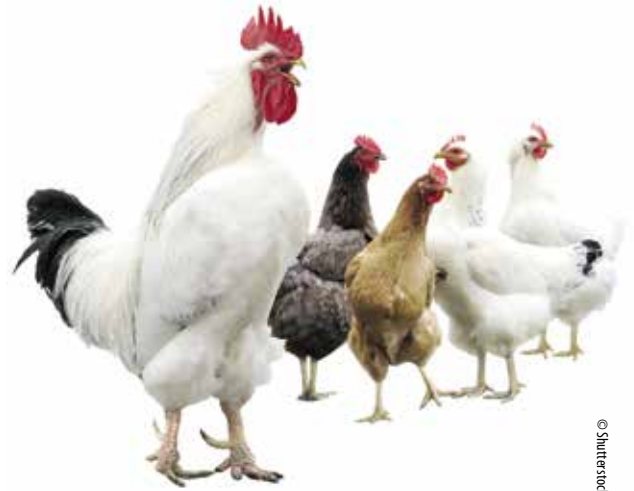
DÉVELOPPER DE NOUVEAUX VACCINS À DESTINATION DES ÉLEVAGES

Les antibiotiques représentent souvent le seul moyen de traitement de certaines pathologies qui touchent les élevages bovins, porcins et aviaires, faute de vaccin efficace. Il existe bien un vaccin contre les mycoplasmes pathogènes qui infectent les porcs (*Mycoplasma hyopneumoniae*) mais il est peu efficace en raison des mutations qui ont affecté les souches en circulation. La situation est pire pour les bovins puisqu'aucun vaccin n'existe pour lutter contre la bactérie *Mycoplasma bovis*. En élevage aviaire, le problème est différent. Un vaccin fonctionne contre *Eimeria sp.*, responsable de coccidioses très contagieuses et potentiellement mortelles, mais il est bien trop onéreux pour être utilisé massivement dans la production des poulets de chair. C'est notamment pour apporter des réponses concrètes à ces problématiques qu'a été lancé SAPHIR « *Strengthening Animal Production and Health through Immune Response* », un projet impliquant 11 pays européens et la Chine, dans le cadre du programme Horizon 2020. Depuis 2015, les chercheurs s'efforcent de développer de nouveaux vaccins moins chers, plus efficaces et plus simples à utiliser contre six des pathogènes les plus répandus en élevage. Et parce que certains d'entre eux ont vocation à être utilisés en remplacement des antibiotiques pour le traitement des pathologies bactériennes, ils s'attachent à identifier, en collaboration étroite avec les professionnels, les freins qui pourraient entraver leur utilisation et les moyens de les lever.

POUR EN FINIR AVEC LES BOITERIES

Cette pathologie touche les poulets de chair en élevage intensif. Les boiteries entraînent un mal-être mais aussi une mortalité importante, car les animaux qui en souffrent ne parviennent plus à se déplacer pour rejoindre les mangeoires. Le principal responsable de cette maladie est connu, il s'agit d'*Enterococcus cecorum*, un pathogène opportuniste d'origine commensale (pathobionte). Il est admis que cette bactérie traverse l'épithélium intestinal pour infecter préférentiellement une vertèbre du poulet, provoquant la boiterie. Mais c'est à peu près tout ce qu'on sait à son sujet. Du moins à l'heure actuelle, car les chercheurs de l'Inra se sont fixés pour objectif de s'attaquer à cette bactérie, afin de proposer des moyens de l'empêcher de nuire. L'enjeu est important car pour traiter les boiteries, seuls les antibiotiques sont aujourd'hui efficaces. Or plusieurs traitements sont nécessaires, qui sont administrés à l'ensemble des poulets sans distinction. Et parfois en vain, car la bactérie développe des résistances. Première étape pour les chercheurs : évaluer la diversité des souches d'*E. cecorum* afin d'identifier les points communs et les différences entre les souches inoffensives, et celles qui sont à l'origine des infections. Après avoir séquencé le génome de plus d'une centaine de ces dernières et étudié leur virulence, ils vont maintenant les comparer aux souches commensales issues de poulets sains. Cette analyse va permettre de déterminer les spécificités des souches pathogènes mais surtout d'identifier celles qui sont les plus virulentes. C'est contre elles qu'il faudra lutter en priorité, soit par des approches vaccinales, soit en modulant le microbiote du poussin dès son plus jeune âge à l'aide de probiotiques, soit en utilisant des méthodes de désinfection par phagothérapie*. Évidemment, cela ne suffira pas pour empêcher totalement l'apparition de la maladie. Pour cette raison, les chercheurs vont aussi caractériser les gènes de résistance aux antibiotiques portés par *E. cecorum*. Grâce à cela, et en collaboration avec l'Anses, ils pourront déterminer avec précision quels antibiotiques utiliser en fonction de la souche rencontrée, mais également la posologie à respecter pour frapper vite et fort, et éviter ainsi une consommation inutile d'antibiotiques et limiter l'apparition de nouvelles résistances.

* La phagothérapie désigne l'utilisation de bactériophages (virus infectant les bactéries) pour traiter certaines infections bactériennes.



© Shutterstock

TOUS UNIS CONTRE LES MAMMITES

Pour lutter contre les mammites et les métrites, des maladies inflammatoires fréquentes chez les ruminants, l'Inra a déployé un programme d'envergure. Lancé en 2013 pour trois ans, le projet multidisciplinaire Ruminflame a fédéré des chercheurs de sept départements scientifiques associés à onze équipes partenaires, autour de trois objectifs :

- améliorer le diagnostic des maladies inflammatoires chez les ruminants laitiers et en identifier les facteurs de risque ;
- évaluer les effets de la nutrition, de la génétique animale et des phénomènes épigénétiques sur les maladies inflammatoires des ruminants laitiers ;
- développer de nouvelles stratégies d'intervention autres que l'utilisation des antibiotiques, comme la vaccination ou l'utilisation de probiotiques pour prévenir les mammites.

Alors que le premier volet du projet est achevé, les recherches entreprises dans le cadre de Ruminflame se poursuivent, notamment par le biais du nouveau projet LongHealth lancé début 2018. Elles apporteront dans les années à venir des solutions pratiques pour lutter contre ces maladies fréquentes, soit grâce à de nouveaux modes de traitement, soit via des préconisations adressées aux conseillers techniques et éleveurs. À titre d'exemple, les chercheurs ont clairement établi un lien causal entre la présence d'une mammite et les problèmes d'infertilité. Ainsi, une meilleure attention à la santé mammaire permettrait d'éviter des inséminations répétées chez une vache avec une mammite subclinique... et les coûts associés aux échecs d'insémination, ainsi que la réforme précoce pour cause d'infertilité. La prise en compte de ces facteurs, accompagnée d'autres mesures, permettrait ainsi d'allonger la longévité des vaches laitières.



© Shutterstock

GÉNÉRATION RÉSISTANTE

Les infections intra-mammaires sont très fréquentes chez les petits ruminants. De 20 à 40% des animaux développent des mammites au cours d'une année. Et même si la plupart d'entre elles ne dépassent pas le niveau subclinique, elles se traduisent par la présence de bactéries dans le lait et peuvent nécessiter un traitement antibiotique. Depuis une dizaine d'années, les généticiens de l'Inra identifient les lignées parentales qui sont résistantes ou au contraire sensibles à ces infections. Une tâche facilitée par le fait que de nombreux ovins et caprins sont répertoriés dans des bases de données nationales où figurent leur généalogie, des informations liées à leur morphologie, la quantité et la qualité du lait qu'ils produisent, mais aussi l'ensemble des comptages de cellules dans le lait (CCS) dont ils ont fait l'objet. Cette dernière mesure est essentielle pour détecter les infections intra-mammaires. Grâce à ces données, les chercheurs quantifient, à l'aide de modèles statistiques, la part de génétique dans la résistance d'un individu reproducteur, et lui attribuent une note. En utilisant cette information, les éleveurs ont pu favoriser la reproduction des familles les plus résistantes et sont parvenus à réduire l'incidence des mammites d'environ 20% en dix ans. Et ce n'est que le début, comme le montre une étude menée par l'Inra dans une ferme expérimentale. Les chercheurs ont fait reproduire d'un côté des animaux très résistants aux infections intra-mammaires et de l'autre des individus très sensibles. Puis ils ont élevé leurs descendants dans le même espace, dans des conditions environnementales contrôlées. Conséquence : les filles issues de parents résistants présentaient deux fois moins de bactéries pathogènes que les autres !

DE LA CONFIANCE À L'OBSERVANCE

Oui, il est possible de réduire sensiblement l'usage des antibiotiques en élevage porcin, sans que cela n'ait d'impact notable sur les performances techniques et économiques. C'est ce qui ressort de l'étude européenne Minapig, menée

entre 2012 et 2015. Mise en place en même temps que le premier plan Ecoantibio, pour lequel la filière porcine s'est fortement mobilisée, elle a permis d'identifier les principales causes d'usage des antibiotiques. Logiquement, c'est la présence de signes cliniques qui justifie en premier lieu leur emploi, y compris lorsque des vaccins existent pour prévenir l'apparition de certaines maladies infectieuses, notamment respiratoires. Mais dans un second temps, l'étude a montré que la mise en place d'un plan d'intervention personnalisé, établi après un diagnostic de la situation sanitaire de l'exploitation, permettait de réduire fortement l'usage des antibiotiques, sans que cela n'affecte la production. Pourtant, certains éleveurs se sont montrés réticents à l'idée de suivre les recommandations proposées, le plus souvent parce qu'ils n'étaient pas convaincus de leur intérêt, tant d'un point de vue économique que sanitaire. C'est pour convaincre ces derniers, tout en incitant les autres à opérer la transition, que l'unité Biologie, épidémiologie et analyse de risque en

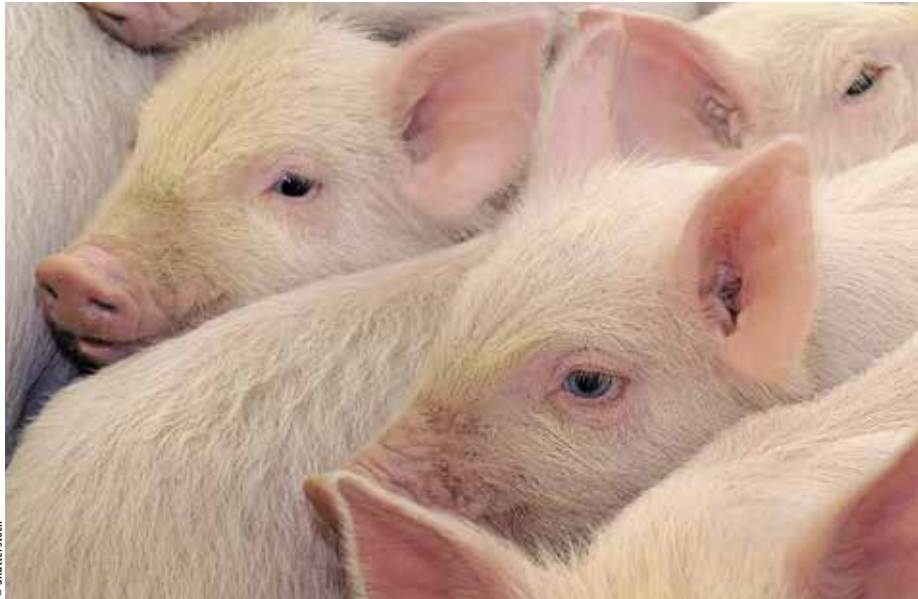
santé animale (Inra/Oniris) a lancé cette année le projet Prop&Co. Durant trois ans, les chercheurs vont évaluer la confiance au sein de trente duos vétérinaire/éleveur, afin d'identifier l'impact de leur relation dans l'observance des mesures proposées pour réduire l'usage des antibiotiques (vaccination, modification du plan d'alimentation, mesures d'hygiène...). Une grille d'évaluation de l'observance, établie à partir de travaux menés en médecine humaine et adaptée à la médecine vétérinaire, permet de préciser et d'évaluer les dimensions de la confiance sur lesquelles la relation vétérinaire/éleveur s'est établie. Elle évalue les qualités professionnelles du vétérinaire telles que la compétence, l'efficacité ou la disponibilité. Elle prend également en compte des qualités personnelles comme la fidélité, la bienveillance ou l'honnêteté. Enfin, une dimension concerne la confiance globale qui permet d'inclure la perception de l'éleveur face à cette relation. Cette grille permettra de suivre l'évolution de leur relation tout au long de l'étude. Et, à terme, d'identifier les causes d'altération de la confiance et les moyens de l'améliorer.

RÉDUCTION DES ANTIBIOTIQUES : UN MOUVEMENT DE FOND

De 2014 à 2018, le projet RedAb a multiplié les initiatives, afin de limiter l'usage des antibiotiques en élevage bovin laitier. En association avec tous les acteurs de la filière, depuis les lycées agricoles jusqu'aux éleveurs et leurs conseillers, les chercheurs ont mis en place une série d'outils de formation et de sensibilisation, portant notamment sur les moyens de réduire l'apparition des mammites, première pathologie consommatrice d'antibiotiques. Dans le cadre du projet, un dispositif a été mis en place durant plus d'un an, pour permettre à des éleveurs de participer, en groupe, à des séances de formation et d'échange en ligne, tout en bénéficiant d'un suivi individuel et personnalisé, en compagnie d'un conseiller technique. Parallèlement, un groupe témoin a été constitué, qui n'a pas reçu de formation. À l'issue de l'expérience, les résultats des deux groupes ont été comparés. Et ils sont surprenants. En effet, il apparaît que le groupe témoin a également entrepris de réduire l'usage des antibiotiques. Ce qui montre qu'indépendamment des techniques d'accompagnement mises en place, on assiste à une prise de conscience qui se traduit par une évolution des pratiques dans l'ensemble de la filière.

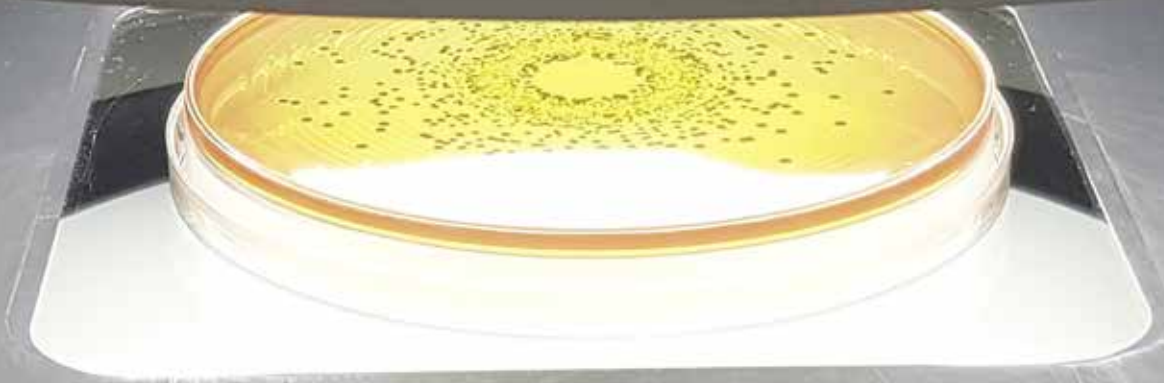
AMÉLIORER LA TRAÇABILITÉ POUR LIMITER LES TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

Dans quelle mesure une meilleure traçabilité peut permettre de limiter l'usage des antibiotiques à l'échelle de toute une filière ? Voilà l'un des axes de recherche du projet SANT'Innov qui, pour l'occasion, s'est intéressé aux jeunes bovins de boucherie. Ce choix s'explique notamment car l'organisation de la filière implique des échanges entre deux catégories d'éleveurs. D'un côté, les naisseurs, qui élèvent les broutards jusqu'au sevrage, de l'autre les engraisseurs, qui les mènent jusqu'à l'abattage. Souvent, ces derniers reçoivent des lots de broutards provenant de différents naisseurs. Or ce mélange d'animaux augmente le risque de transmission de pathogènes à l'ensemble du troupeau. Une des études menées dans le projet montre que les engraisseurs ignorent les conditions sanitaires dans lesquelles les broutards ont été élevés ou même le niveau de mélange des lots. C'est pourquoi certains éleveurs traitent encore les animaux qu'ils reçoivent aux antibiotiques pour prévenir efficacement tout risque. Pour réduire cette pratique, il faudrait que les naisseurs vaccinent plus systématiquement les veaux. Pourquoi ne le font-ils pas aujourd'hui ? D'abord parce que vacciner les broutards est un travail pénible et potentiellement dangereux. Ensuite, parce que les maladies respiratoires surviennent chez l'engraisseur. Pour impliquer davantage l'ensemble des acteurs, et parvenir à une réduction de l'usage préventif des antibiotiques, les chercheurs ont créé avec une coopérative une grille d'analyse des risques qui permet de mieux tracer l'information et de caractériser les lots d'animaux. De cette manière, l'engraisseur peut choisir de n'accepter que des lots d'animaux vaccinés, ou au moins de ne traiter que les lots à risque, et non plus tous ceux qu'il reçoit. La grille doit encore être affinée, mais déjà, elle permet de classer correctement 70% des lots.



© Shutterstock

Scan 4000



© Inra

TROUVER DES ALTERNATIVES

L'administration d'antibiotiques à titre préventif est une cause majeure de dissémination des gènes d'antibiorésistance. Malgré tout, dans certaines situations, le risque est tel pour l'éleveur de perdre une partie de sa production qu'il est tenté de traiter l'ensemble des animaux pour éviter qu'un individu malade ne contamine tous ses congénères. Mais la situation pourrait rapidement évoluer. L'exploration du microbiote a déjà permis d'identifier des bactéries susceptibles de lutter efficacement contre certains pathogènes qui pourraient être utilisées comme probiotiques aux moments critiques de la vie de l'animal. Les chercheurs de l'Inra évaluent aussi le potentiel des huiles essentielles et des algues dans la stimulation des défenses immunitaires et la prévention de certaines pathologies.

ÉVALUER LES VERTUS DES HUILES ESSENTIELLES

Les huiles essentielles seraient-elles le nouveau moyen de traiter ou prévenir les mammites, métrites et certaines maladies respiratoires des vaches laitières ? Certains éleveurs en sont persuadés et les utilisent en automédication depuis plusieurs années. D'autres, les plus nombreux, aimeraient savoir précisément ce qu'il en est réellement. Soit parce qu'ils les utilisent mais obtiennent des résultats contrastés, soit parce qu'ils hésitent à sauter le pas. La question est d'importance car si les vertus de l'aromathérapie semblent avérées chez l'homme, leur usage n'est pas anodin, et peut même être risqué, en cas de surdosage ou de mauvaise utilisation. À l'Inra, une équipe de chercheurs s'est saisie du problème et s'efforce d'évaluer précisément l'efficacité des huiles essentielles. Pour le moment, les tests ont lieu en laboratoire et consistent à observer *in vitro*, leur action sur le développement des mécanismes inflammatoires résultant de la présence de bactéries pathogènes impliquées dans les infections. À ce stade, ce sont les principes actifs qui sont évalués individuellement. En effet, une huile essentielle en contient au minimum quatre ou cinq, et un grand nombre d'entre eux se retrouvent dans de nombreuses préparations. Mais tous ne présentent peut-être pas la même efficacité. Pour cette raison, les chercheurs vont également tester les combinaisons de principes actifs, telles qu'on les trouve dans les huiles du commerce. Alors, l'aromathérapie pourrait-elle contribuer à réduire l'usage des antibiotiques ? Il est encore trop tôt pour le dire, mais selon les chercheurs, les huiles essentielles, utilisées en prévention ou lors des premiers signes d'une infection, pourraient contribuer à réveiller et stimuler les défenses immunitaires de l'hôte. Elles pourraient donc aussi être employées en association avec les antibiotiques, pour en optimiser l'action. Ces hypothèses devront être confirmées lors de futurs tests *in vivo*.

LES POULETS DE CHAIR, REQUINQUÉS AUX HUILES ESSENTIELLES

Lors du transfert du couvoir au bâtiment d'élevage, certains poussins de chair peuvent rester sans boire ni manger durant trois jours après leur éclosion. Le stress et les privations peuvent entraîner une plus grande fragilité, mais aussi impacter la performance des animaux, en comparaison de poulets élevés sans ces contraintes. À l'échelle d'un élevage, cela peut être lourd de conséquences ! Pour mesurer l'impact du stress sur la santé du poulet de chair et sa capacité d'automédication par des huiles essentielles, une équipe de chercheurs a mimé les conditions de stress des poussins durant 24 heures puis a élevé ces animaux ainsi que d'autres n'ayant pas subi de stress dans des parquets équipés de deux abreuvoirs dont l'emplacement était changé tous les jours. L'un était rempli uniquement d'eau, l'autre contenait soit de l'eau, soit un mélange d'eau et d'une huile essentielle (HE) de verveine, de cardamome ou de marjolaine proposés en libre accès aux poussins. Avec cette expérience, les chercheurs souhaitaient notamment mesurer l'influence des HE sur les performances des poulets, en termes de prise de poids et de muscles. L'étude a démontré que comparés aux témoins, élevés sans perturbation, les poulets exposés aux conditions stressantes consommaient spontanément davantage d'HE de verveine, connue

pour ses propriétés anti-inflammatoire, apaisante et digestive, et dans une moindre mesure, de marjolaine ; mais quasiment pas d'HE de cardamome pourtant également antioxydante, anti-inflammatoire et antispasmodique. D'après les chercheurs, ce comportement pourrait s'expliquer par la capacité de l'animal à consommer spontanément les plantes les mieux adaptées à son état, dans une démarche « d'automédication ». Au final, si la consommation d'HE n'a pas permis aux poulets stressés de compenser le poids perdu globalement, elle leur a en revanche permis de récupérer davantage de masse musculaire, notamment dans le filet. Un argument de poids, qui pourrait inciter les éleveurs à introduire des HE dans leurs abreuvoirs en parallèle de l'eau de boisson. Certes, certains intègrent déjà des HE dans l'alimentation afin d'accroître les performances des poulets, mais pour les chercheurs, cette démarche systématique n'apparaît peut-être pas la plus judicieuse. L'expérience montre qu'il est préférable de laisser le choix à l'animal de consommer les HE qui lui sont bénéfiques, au moment où il en éprouve le besoin.



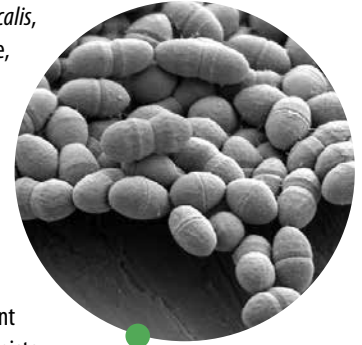
© Shutterstock

ET SI LE REMÈDE AUX MAMMITES ÉTAIT DANS LE MICROBIOTE ?

Les mammites comptent parmi les pathologies les plus répandues chez les vaches laitières. Ces inflammations de la glande mammaire, souvent d'origine infectieuse, causent des pertes économiques dans une majorité d'élevages. En l'absence de vaccin efficace, les producteurs traitent l'infection à l'aide d'antibiotiques, parfois sans succès. Mais de nouvelles solutions se dessinent, qui pourraient permettre de prévenir l'apparition de cette pathologie douloureuse pour l'animal, et stressante pour l'éleveur. À l'Inra, une équipe de chercheurs caractérise depuis plusieurs années le microbiote du trayon (extrémité du pis) de vaches laitières. Avec plusieurs questions en tête : la composition du microbiote joue-t-elle un rôle dans le déclenchement de l'infection ? Les vaches peu sujettes aux mammites hébergent-elles des bactéries protectrices, et si oui, lesquelles ? Et peut-on agir sur le microbiote pour réduire les risques infectieux ? Les expérimentations, réalisées *in vitro* apportent une réponse positive à certaines de ces interrogations. Les chercheurs ont notamment constaté qu'une bactérie, *Lactobacillus casei*, entrave l'action pathogène du staphylocoque doré, l'un des principaux responsables des mammites. Des tests *in vivo* sont nécessaires pour confirmer ce mécanisme, mais s'ils s'avèrent concluants, ils pourraient alors donner lieu au développement d'un probiotique destiné à renforcer le microbiote de l'animal. Parallèlement, un outil de diagnostic pourrait permettre à l'éleveur d'identifier rapidement un animal dont le microbiote est favorable au développement de mammites. Grâce à cette gestion très fine de la santé du troupeau, il interviendrait rapidement, dès la détection des signes avant-coureurs de la maladie. Mais les chercheurs voient encore plus loin, en envisageant la possibilité d'administrer un cocktail de bactéries bénéfiques, afin de moduler l'ensemble du microbiote du jeune bovin, et le rendre plus résistant aux pathogènes. Et pourquoi pas, dans les cas extrêmes, réaliser une transplantation du microbiote du trayon, comme on le fait chez l'homme, au niveau intestinal ?

LA FOLIE DES GRANDEURS

Connaissez-vous les pathobiontes ? C'est ainsi qu'on nomme les bactéries commensales* potentiellement pathogènes du microbiote intestinal. En temps normal, celles-ci se montrent discrètes, peu nombreuses en comparaison des autres bactéries commensales. Mais ne nous vous y trompez pas, les pathobiontes sont de dangereux opportunistes. S'ils restent confinés à un faible niveau, c'est avant tout parce que d'autres bactéries, clairement bénéfiques celles-là, leur livrent en permanence une farouche compétition. Mais laissez-leur le champ libre, et ils se développent à un rythme d'autant plus rapide que le système immunitaire est fragilisé. Ils submergent alors les défenses de l'hôte et peuvent devenir infectieux. *Enterococcus faecalis*, bactérie commensale du tube digestif est un pathobionte, responsable d'infections nosocomiales mortelles. Et pour cause, l'utilisation massive d'antibiotiques ou anticancéreux entraîne un déséquilibre (dysbiose) du microbiote intestinal, offrant les conditions idéales à son développement. *E. faecalis* est de plus résistante à de nombreux antibiotiques qui demeurent pourtant le moyen de l'éradiquer. Les chercheurs de l'Inra se sont mis en tête de réfréner les ardeurs d'*E. faecalis*. Comment ? En identifiant les bactéries du microbiote capables d'empêcher ou au moins de limiter son développement intestinal. Pour cela, ils traitent des souris à l'aide d'antibiotiques, afin de créer une dysbiose qui va entraîner l'émergence des entérocoques. Ils interrompent alors le traitement et observent comment et à quel rythme le microbiote intestinal se restaure et ramène naturellement le pathobionte à son niveau normal. En collaboration avec les mathématiciens du département MIA (Mathématiques et Informatique Appliquées) qui ont modélisé l'évolution du microbiote, les chercheurs sont parvenus à identifier plusieurs espèces bactériennes impliquées dans ce rééquilibrage, qui pourraient jouer un rôle antagoniste face à *E. faecalis*. L'étape suivante va consister à identifier de telles bactéries bénéfiques chez l'homme. La finalité étant de les employer comme probiotiques qui pourront être administrés au patient en même temps que les antibiotiques, afin d'empêcher la dysbiose et par conséquent le développement d'*E. faecalis*. Le modèle conçu dans le cadre de la lutte contre ce pathobionte peut être transposé à d'autres organismes potentiellement pathogènes. Et notamment *Klebsiella pneumoniae*, une entérobactérie commensale particulièrement résistante aux antibiotiques et responsable elle-aussi d'infections nosocomiales mortelles.



Enterococcus faecalis, bactérie commensale du tube digestif et pathogène opportuniste.
© Inra - Lionel Rigottier-Gois & Thierry Meylheuc

* Une bactérie commensale vit pacifiquement dans l'organisme qu'elle colonise sans provoquer de maladie.

LES ÉLEVEURS AUSSI CHERCHENT DES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES

Si les chercheurs se démènent pour trouver les moyens de réduire l'usage des antibiotiques en médecine animale, ils ne sont pas les seuls. Sur le terrain, un nombre croissant d'éleveurs se tourne vers des solutions thérapeutiques alternatives, telles que les huiles essentielles, la phytothérapie, l'homéopathie, ou de nouvelles approches alimentaires développées par des sociétés privées. Mais pour quelles raisons ? C'est ce que veulent découvrir des sociologues de l'Inra, qui parcourent la France à la rencontre de ces femmes et hommes qui repensent la conduite de leurs troupeaux, dans le but de limiter leur dépendance aux antibiotiques. Déjà, il apparaît que leurs motivations sont multifactorielles. Si l'aspect économique est important, les solutions alternatives s'avérant moins coûteuses que les antibiotiques ou vaccins, améliorer la santé et le bien-être de leurs animaux les préoccupe tout autant. Mais la crainte de voir disparaître certains des antibiotiques (ceux qu'ils utilisent et qui risquent de devenir inefficaces par excès d'utilisation) et ainsi de se retrouver démunis en cas de problème, est aussi source de motivation. Sur le terrain, les sociologues s'efforcent de comprendre comment ces dynamiques d'innovation se mettent en place, et identifient les réseaux d'acteurs qui diffusent ces nouvelles manières d'élever et de soigner les troupeaux. Ils notent aussi les méthodes et techniques qui pourraient être évaluées par les chercheurs en santé animale. Des travaux sont déjà en cours à l'Inra, pour mesurer l'efficacité des huiles essentielles, mais d'autres initiatives mériteraient sans doute d'être étudiées avec la même attention.

UN SIMULATEUR DE L'ENVIRONNEMENT COLIQUE PORCIN

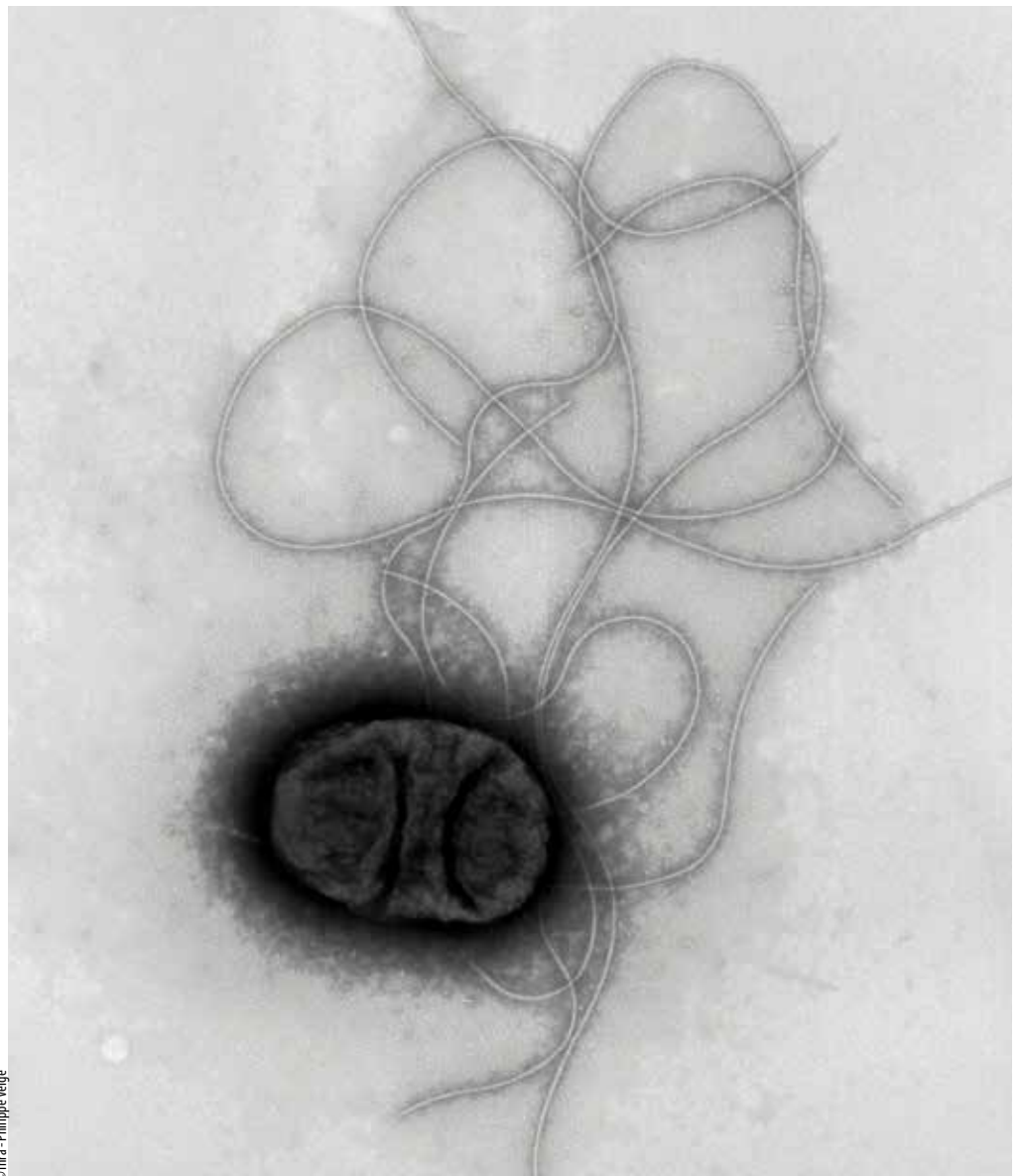
Le sevrage est un moment critique de la vie du porc. Le changement d'alimentation, mais aussi d'environnement, génère un stress qui favorise l'apparition d'infections. La situation est particulièrement critique dans les systèmes intensifs, car le porcelet est sevré bien avant l'âge naturel. Immature sur les plans digestifs et immunitaires, il est particulièrement vulnérable aux infections parfois mortelles, et très contagieuses, causées par les pathogènes *E. coli*. En l'absence de vaccin efficace, les antibiotiques sont le seul moyen d'empêcher la propagation de la maladie lorsqu'elle se déclare dans un élevage. Mais le risque de pertes économiques est tel, que malgré les recommandations du plan Ecoantibio, certains éleveurs continuent de traiter systématiquement les porcelets aux antibiotiques, à titre préventif. Peut-être plus pour longtemps. Depuis plusieurs années en effet, une équipe de l'Inra et de l'Université Clermont Auvergne développe un modèle destiné à mesurer l'efficacité des produits alternatifs aux antibiotiques, dans la lutte contre ces pathogènes. Ils utilisent pour cela un bioréacteur, un appareil simulant le colon du porcelet, qui permet de recréer le microbiote de l'animal et d'observer comment il évolue lorsqu'il est confronté aux stress rencontrés lors du sevrage et aux pathogènes. L'appareil peut même permettre d'identifier les transferts de gènes de résistance entre les bactéries extérieures et la flore commensale. Après avoir induit une dysbiose dans le microbiote, afin de simuler le stress que rencontre le porcelet au moment du sevrage, les chercheurs peuvent introduire des prébiotiques ou des probiotiques afin de mesurer leur action sur le microbiote et les pathogènes. Le modèle est toujours en cours de validation via une thèse CIFRE financée par Lallemand Nutrition Animale. D'ici un à deux ans, il permettra de proposer les premières préconisations d'usage de ces produits alternatifs : quelle souche probiotique utiliser face à telle bactérie pathogène ; quelle dose de probiotiques employer pour une efficacité optimale ; dans quel cas combiner prébiotiques et probiotiques afin de profiter de leur action symbiotique... Mises en œuvre au moment du sevrage, elles contribueront à limiter la dysbiose propice à l'apparition d'infections et à rétablir l'équilibre du microbiote.



© Shutterstock

SENSIBLES OU RÉSISTANTS AUX SALMONELLES ? LA RÉPONSE EST DANS LE MICROBIOTE

Voilà un vrai défi One Health. La salmonellose, infection bactérienne potentiellement mortelle, se transmet à l'homme lors de la consommation d'aliments contaminés provenant notamment des volailles et des porcs. Mais, sauf dans de rares cas, ces animaux, bien qu'infectés par les salmonelles, ne développent pas de maladies. On dit qu'ils sont porteurs asymptomatiques. Pour limiter les risques de contamination chez l'homme, il faut donc s'efforcer de limiter l'infection chez les animaux. Jusqu'à récemment, on pensait que certaines lignées de volailles étaient, dans leur ensemble, plus ou moins sensibles aux salmonelles, ce qu'on nomme la résistance génétique de l'hôte. Mais une équipe de l'Inra a montré qu'au sein d'une même lignée, certains animaux, qualifiés de super excréteurs, se révèlent très sensibles aux salmonelles mais aussi extrêmement contagieux, leurs fientes étant bourrées de bactéries, alors que d'autres au contraire, apparaissent bien plus résistants à la première colonisation. Tout récemment, les chercheurs ont démontré que cette sensibilité ou cette résistance étaient liées à la composition du microbiote intestinal avant qu'il ne soit confronté à la première infection. Dans le cadre d'un projet européen, les scientifiques visent maintenant à détecter, par l'analyse du microbiote, les poussins les plus sensibles. Ils vont aussi développer des outils permettant de tester facilement et rapidement les animaux, afin que les éleveurs soient prévenus au plus tôt des risques d'infection. Mais surtout, les chercheurs s'efforcent d'identifier les bactéries du microbiote qui empêchent la colonisation des salmonelles pour, à terme, développer des probiotiques qui seront administrés aux animaux sensibles dès leur naissance, afin de les rendre résistants à l'infection.



© Inra - Philippe Veige

Salmonella enteritidis.



©Olmix - L. Rannou

LES ALGUES, INÉPUISABLE SOURCE DE BIEN-ÊTRE ?

S'il surprend les touristes, le spectacle n'étonne plus les habitants du littoral breton ou vendéen. À marée basse, d'étranges moissonneuses parcourent l'estran de long en large, pour récolter... des algues vertes et rouges. Les parois cellulaires de ces plantes aquatiques chlorophylliennes recèlent en effet de grandes quantités de polysaccharides sulfatés, des sucres dotés de propriétés antiparasitaires, antivirales ou encore immunomodulatrices. Le groupe français Olmix, créé en 1995, valorise ces algues et les commercialise sous forme de compléments alimentaires pour l'homme et l'animal. En 2013, la société s'est associée à l'Inra pour évaluer très précisément l'efficacité d'un extrait de polysaccharides sulfatés marins (*marine-sulfated polysaccharide* ou MSP) provenant d'*Ulva armoricana*, une variété d'algues vertes récoltées en Bretagne. Lors des tests, les chercheurs ont confronté ces sucres à 42 souches de bactéries pathogènes, parmi les plus répandues en élevage bovin, porcin ou aviaire. Dans tous les cas, ils ont constaté une réduction du développement des bactéries, plus ou moins importante suivant les souches. Ça n'est pas tout ; ils ont aussi montré que le MSP induisait une stimulation de la production des molécules médiatrices de l'immunité par des cellules épithéliales de l'intestin du porc, indiquant une potentielle action stimulatrice de l'immunité intestinale par le MSP. Les algues marines constituent une source de polysaccharides sulfatés qui pourraient être utilisés dans l'alimentation des animaux d'élevage pour inhiber la croissance des agents pathogènes et stimuler la réponse immunitaire. Ceci pourrait améliorer la robustesse des animaux face aux infections et réduire l'utilisation des antibiotiques dans les élevages. Dans une perspective à court et moyen terme, l'Inra et le groupe Olmix souhaitent mettre en place des essais directement sur l'animal cible avec ou sans challenge infectieux pour valider ces activités biologiques *in vivo*. L'objectif est de disposer d'ingrédients naturels avec des effets anti-infectieux démontrés scientifiquement et administrables dans l'alimentation des animaux de production, leur apportant un bénéfice en matière de préservation de leur santé et de leur confort digestif. De telles méthodes d'appoint pourraient réduire l'incidence de situations nécessitant des approches thérapeutiques et donc réduire les usages d'antibiotiques.



© Olmix - Hervé Cohonner



Colonies de *Streptomyces ambofaciens*.
© Inra - Pierre Leblond

DES PISTES POUR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

La ciprofloxacine vient de fêter ses trente ans. Et depuis, aucun nouvel antibiotique n'a été introduit sur le marché. Cela ne veut pas dire que les recherches sont interrompues. À l'Inra, les chercheurs traquent de nouvelles molécules pouvant venir renforcer l'arsenal thérapeutique bousculé par le développement des résistances. Ils étudient aussi de nouveaux moyens de lutte très ambitieux, tels que le développement de médicaments ciblant spécifiquement une bactérie, le désarmement du pathogène pour permettre aux défenses immunitaires de l'éliminer, ou encore le « quorum quenching ».

LA CHASSE AUX MOLÉCULES

Saisissez une simple pincée de sol en forêt, dans un champ ou une prairie. Vous ne voyez que de la terre et pourtant, ce que vous tenez entre les doigts est un formidable réservoir de biodiversité : acariens, arthropodes, nématodes par centaines, champignons par milliers... sans compter les millions de bactéries, dont les *Streptomyces*. Ces bactéries produisent des molécules qui sont utilisées depuis des décennies pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques ou antitumorales. La streptomycine par exemple, un antibiotique introduit en 1943, est issue de la bactérie *Streptomyces griseus*. Jusqu'à récemment toutefois, on ne parvenait à isoler qu'un petit nombre de molécules actives, à partir d'une même espèce de *Streptomyces*. Mais grâce aux progrès récents réalisés dans l'analyse génomique, les chercheurs ont découvert que ces bactéries disposaient en fait de vingt à quarante gènes ou groupes de gènes potentiellement capables de produire des molécules actives ! Et les bonnes nouvelles ne s'arrêtent pas là. Si tous les *Streptomyces* partagent un petit nombre de ces gènes en commun, chaque espèce dispose de gènes uniques, ce qui augmente encore la diversité des molécules potentiellement produites. Et la variété est telle qu'à chaque fois que les chercheurs effectuent un nouvel isolat, ils découvrent de nouveaux gènes. À ce jour, quelques 600 espèces de *Streptomyces* ont été identifiées, mais la réserve semble inépuisable ! Elle apporte déjà des résultats, puisque les chercheurs de l'Inra et de l'Université de Lorraine ont identifié une nouvelle molécule de la famille des macrolides présentant des activités antitumorales.

SITE DE RENCONTRES

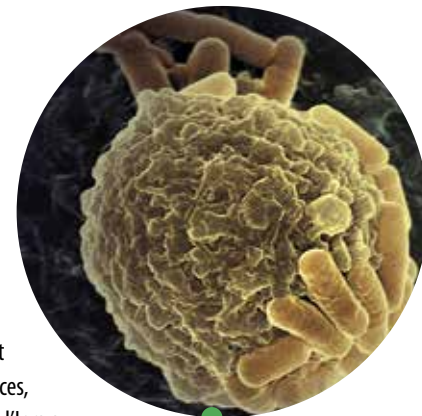
Prenez un lion, placez-le dans un enclos et étudiez son comportement. Pour passionnante que soit l'expérience, elle risque de ne pas vous en apprendre beaucoup sur les mœurs, les habitudes alimentaires ou les interactions du félin avec son environnement naturel. À présent observez-le dans sa savane natale. Son attitude sera totalement différente, ne serait-ce que parce qu'il va devoir chasser pour se nourrir ou interagir avec ses congénères. Eh bien il en va de même des bactéries. Aujourd'hui encore, la plupart d'entre elles sont étudiées de façon isolée sous forme de culture dans des boîtes de Pétri. Sans interaction avec les organismes présents dans leur milieu naturel, elles n'expriment qu'une petite partie des gènes dont elles disposent. Dans le cadre d'une thèse débutée en 2017, les chercheurs de l'Inra vont tenter d'identifier de nouvelles molécules en recréant des interactions microbiennes. Pour cela, ils vont confronter des bactéries et des champignons afin d'induire des réponses de l'un et l'autre, qui sont autant de molécules pouvant notamment présenter un intérêt pour la santé humaine et animale.

JE T'HÈME. MOI NON PLUS

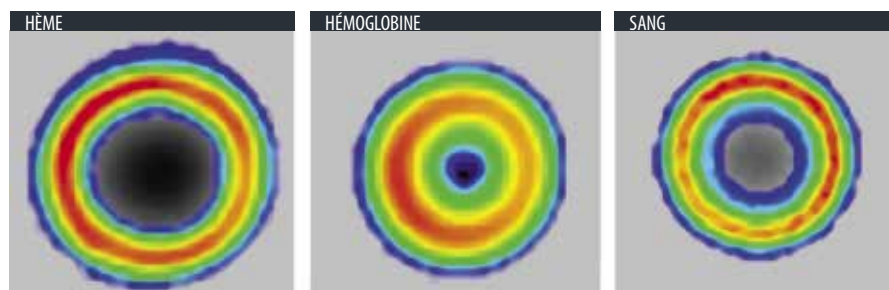
L'hème est une molécule qui, en plus de donner sa couleur rouge au sang, est impliquée dans le transport de l'oxygène, lorsqu'elle est associée à l'hémoglobine. Au centre de l'hème se trouve un atome de fer, qui est particulièrement convoité par certaines bactéries à Gram positif, telles *Streptococcus agalactiae*, ou *Staphylococcus aureus*. Le fer est en effet indispensable à leur virulence. Mais s'en emparer n'est pas simple, car un excès d'hème est aussi très toxique. Pour éviter l'empoisonnement, certaines bactéries ont mis au point un mécanisme très malin. *S. agalactiae* par exemple, possède un capteur d'hème, une sorte de capteur qui donne l'alerte, dès que de la molécule est détectée. La bactérie exprime alors un transporteur au niveau de sa membrane, qui va permettre l'efflux vers l'environnement, de l'excès d'hème qui la pénètre. Un peu comme la pompe du navire, qui s'active dès que de l'eau envahit la cale. Elle peut alors dégrader le reliquat d'hème en toute sécurité, pour s'emparer de l'atome de fer. Une équipe de l'Inra a démontré que des bactéries qui ont perdu la faculté d'exprimer cette pompe (bactéries mutantes), subissent de plein fouet la toxicité du sang de l'hôte, et sont éliminées avant de provoquer une infection. Les chercheurs s'efforcent maintenant de décortiquer le mécanisme qui permet au capteur d'identifier l'hème dans l'environnement, dans le but d'inhiber son fonctionnement, et par là-même, de bloquer la virulence de la bactérie. Et comme les capteurs sont différents d'une bactérie à l'autre, ces recherches pourraient donner naissance à de nouvelles molécules, capables de cibler précisément un agent pathogène, par exemple *S. aureus*, sans causer de dommage aux espèces commensales. De plus, utilisées en combinaison avec des antibiotiques, elles pourraient rendre le traitement des infections plus efficace.

VERS UNE NOUVELLE GÉNÉRATION D'ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques sont des tueurs en série. Ils ont tous été conçus pour cibler les mécanismes de survie des bactéries. Conséquence, lorsqu'ils sont lâchés dans l'organisme, ils éliminent sans distinction toutes celles qu'ils rencontrent, qu'il s'agisse des pathogènes ou des bactéries qui vivent en bonne entente dans notre microbiote. On l'a vu, ce comportement conduit à une dysbiose, et se traduit par l'émergence de résistances, y compris chez les espèces commensales. Mais une équipe de l'Inra peut-être trouver un moyen d'éviter cette hécatombe, grâce à un nouveau mécanisme d'action de l'antibiotique. Lorsque nous sommes infectés par une bactérie, notre corps déploie un arsenal de défenses immunitaires pour combattre l'agresseur. Mais ironiquement, ce sont les protéines que la bactérie ciblée produit pour se défendre, qui la rendent pathogène ! Les chercheurs ont donc imaginé un moyen d'inactiver ces protéines, autrement dit de priver la bactérie pathogène de ses armes. La méthode est innovante car pour la première fois, l'antibiotique n'est pas conçu pour tuer le pathogène, mais pour permettre aux défenses immunitaires de s'en charger plus facilement. Et le mécanisme présente un autre intérêt : comme il cible des protéines utiles uniquement en cas d'infection, il n'affectera pas les bactéries commensales. Et pour cause, n'étant pas visées par les défenses de l'hôte, elles n'ont aucune raison de les exprimer. Et ces protéines ne sont pas essentielles à leur survie. Ainsi, le traitement n'aura aucune conséquence s'il est administré hors infection, ce qui devrait permettre d'éviter l'émergence de résistances en cas de métaphylaxie. Les chercheurs ont déjà identifié une source de production de protéines, et développé plusieurs molécules susceptibles de les cibler. Lors de tests *in vitro*, l'une d'entre elles a démontré son efficacité pour désarmer plusieurs bactéries pathogènes, parmi celles qui présentent aujourd'hui le plus haut niveau de résistance aux antibiotiques. Il va falloir maintenant confirmer ces bons résultats lors de tests *in vivo*, sur des insectes dans un premier temps, les chercheurs s'efforçant de limiter autant que nécessaire, les tests sur les mammifères.



Bacillus cereus.
© Inra - T. Meylheuc & N. Ramarao

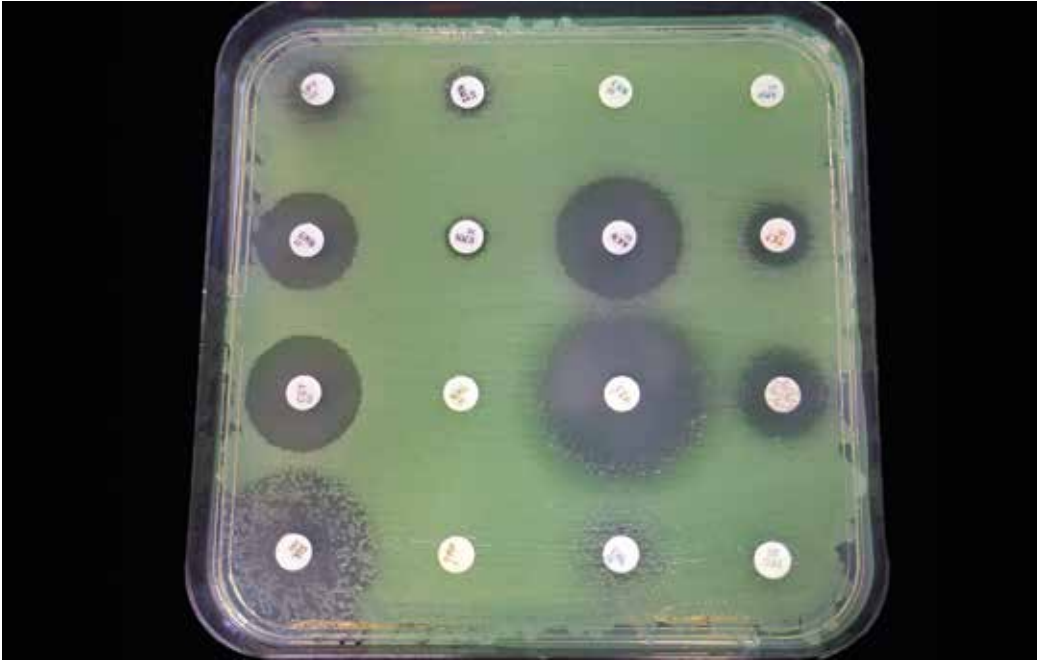


Bactéries avec un capteur d'hème luminescentes.
© Inra

COUPER LES VOIES DE COMMUNICATION

Pour maximiser l'efficacité de leur virulence, les bactéries pathogènes emploient un mécanisme fascinant, le quorum sensing. Lorsqu'elles investissent un terrain favorable, elles commencent par produire des molécules de signalment qu'elles secrètent dans l'environnement extra-cellulaire, pour indiquer leur présence à leurs congénères. Plus la population bactérienne augmente et plus les molécules de signalment s'accumulent. Puis, lorsqu'une valeur seuil, ou quorum, est atteinte, l'ensemble de la communauté pathogène exprime simultanément des gènes de virulence, par exemple des toxines, qui vont infecter l'hôte. Ce mécanisme, qui rendrait verts de jalousie les plus grands stratèges militaires, intéresse au plus haut point les chercheurs. Depuis plusieurs années, ils étudient les moyens d'interrompre la communication entre les bactéries (méthode du quorum quenching), de manière à empêcher l'expression des gènes de virulence. Soit en inhibant la synthèse de la molécule de signalment par la bactérie, soit en la dégradant une fois qu'elle est secrétée, ou bien encore en bloquant la communication entre la molécule et les bactéries. Dans tous les cas, il ne s'agit pas de tuer le pathogène, mais de l'empêcher de coordonner son attaque. Cette méthode est expérimentée depuis plusieurs années chez les pathogènes des plantes, avec des résultats très encourageants. De même, l'inhibition de la molécule a été démontrée dans le cas d'infections cutanées chez la souris. Mais pour traiter les organes internes tels que les poumons ou les voies respiratoires, la complexité est toute autre, puisqu'il faut parvenir à apporter les solutions inhibitrices sur le lieu de l'infection, sans qu'elles ne soient interceptées par les défenses immunitaires. Le jeu en vaut la chandelle, tant le quorum quenching constitue une alternative prometteuse aux antibiotiques. D'autant qu'en s'attaquant aux molécules de signalment plutôt qu'à la bactérie elle-même, la méthode diminue sensiblement les risques d'apparition de résistances.





Antibiogramme
(bactérie : *Pseudomonas aeruginosa*).
© Inra - Axel Cloekaert

PIÈCE EN TROIS ACTES

BACTÉRIE, TRÈS OPPORTUNISTE

Trente ans ! Cela semble incroyable, mais c'est en 1987 qu'a été introduite la dernière grande famille d'antibiotiques. Et tous désormais font face à des résistances plus ou moins importantes. Autant dire que lorsqu'en 2006, Merck annonce avoir découvert une nouvelle drogue capable de lutter contre les bactéries à Gram positif, la nouvelle est accueillie avec enthousiasme. Dans un article publié dans *Nature*, des chercheurs d'un laboratoire américain affirment être parvenus à bloquer la voie de synthèse utilisée par les bactéries des genres streptocoques et staphylocoques, pour produire les acides gras (composants essentiels des phospholipides) nécessaires à la fabrication de leur membrane. Or ce processus est indispensable à leur survie. Alors, on sort le Champagne ? Pas si vite. À cette époque, l'Inra, qui travaille sur *Streptococcus agalactiae*, constate que cette bactérie pathogène opportuniste est capable de fabriquer sa membrane en utilisant les acides gras de l'environnement. Elle est même capable de récupérer ceux qu'elle trouve chez son hôte ! En clair, elle n'a pas besoin de synthétiser elle-même ces composants pour fabriquer sa membrane, ce qui en outre constitue une importante économie d'énergie. En 2009, les chercheurs publient à leur tour dans *Nature*, les résultats de leurs recherches.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS: PAS DE STRESS, PAS DE PROBLÈME

Fin de l'histoire ? Pas du tout, car si le nouvel antibiotique n'est pas efficace contre les streptocoques, il pourrait très bien fonctionner contre les staphylocoques dorés (*S. aureus*). C'est en tout cas ce qu'annoncent certains scientifiques et des start-ups du secteur pharmaceutique, qui affirment (encore) que ces bactéries synthétisent une molécule d'acide gras exclusive et indispensable, qu'elles ne peuvent récupérer de leur environnement. Dans ce cas, le blocage de la synthèse pourrait fonctionner ? Malheureusement, ce n'est pas si simple, comme vont le montrer les chercheurs de l'Inra. Ils constatent qu'effectivement, lorsqu'elles sont stressées, les bactéries ont du mal à utiliser les acides gras de l'environnement. Elles seront donc sensibles (au moins partiellement) à l'antibiotique. Mais en l'absence de stress au contraire, elles se révèlent capables d'utiliser les acides gras disponibles dans l'environnement pour constituer leur membrane, comme le font les streptocoques. Ce qui signifie que lorsque des bactéries ne sont pas soumises à des stress, elles peuvent tout à fait se multiplier en exploitant les acides gras environnants et s'échapper de l'antibiotique !

COMBINÉ ANTIBIOTIQUE

Mais alors, pourquoi ne pas provoquer un stress chez ces dernières, qui les rendrait vulnérables à l'antibiotique ? C'est l'objet des recherches menées aujourd'hui à l'Inra avec déjà des résultats prometteurs. Lors de tests *in vitro*, les scientifiques sont parvenus à induire un stress chez *S. aureus*, interrompant ainsi son approvisionnement en acides gras extérieurs. Une autre méthode est à l'étude, là encore encourageante, qui vise à couper la voie d'utilisation des acides gras de l'environnement, pour empêcher les bactéries non-stressées de former leur membrane. Ces deux stratégies sont envisagées dans le cadre d'un traitement combinatoire associant le blocage à la fois de la synthèse des acides gras et des voies d'approvisionnement extérieures. Les premiers tests *in vivo* pourraient débuter en 2019.

CONTACTS SCIENTIFIQUES

COORDINATRICES SCIENTIFIQUES :

Muriel Tausat-Vayssier, chef du département « Santé animale » de l'Inra / muriel.vayssier@inra.fr / 02 47 42 75 46

Françoise Médale, chef du département « Physiologie animale et systèmes d'élevage » de l'Inra / francoise.medale@inra.fr / 05 59 51 59 90

Sylvie Dequin, chef du département « Microbiologie et chaîne alimentaire » de l'Inra / sylvie.dequin@inra.fr / 04 99 61 25 28

UNE BRÈVE HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES... ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Nicolas Fortané

nicolas.fortane@inra.fr / 01 44 05 41 05
Institut de recherche interdisciplinaire
en sciences sociales (Inra, CNRS)
Centre Inra Ile-de-France - Versailles-Grignon

L'ANTIBIORÉSISTANCE: TOUS CONCERNÉS, TOUS IMPLIQUÉS

R2A2, LE THINK TANK DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Christian Ducrot

chef de département adjoint « Santé animale » de l'Inra
christian.ducrot@inra.fr / 04 99 62 48 95

LES SCIENCES SOCIALES AU CHEVET DES VÉTÉRINAIRES

Nicolas Fortané

nicolas.fortane@inra.fr / 01 44 05 41 05
Institut de recherche interdisciplinaire
en sciences sociales (Inra, CNRS)
Centre Inra Ile-de-France - Versailles-Grignon

COMPRENDRE LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

LA CONJUGAISON BACTÉRIENNE / COMME DANS LA VRAIE VIE / SUCRE ALORS !

Benoît Doublet

benoit.doublet@inra.fr / 02 47 42 72 95
Unité Infectiologie et santé publique
(Inra, Université de Tours)
Centre Inra Val de Loire

LES PHAGES, NOUVEAUX VECTEURS D'ANTIBIORÉSISTANCE ?

Marie Agnès Petit

marie-agnes.petit@inra.fr / 01 34 65 20 77
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

LE BÂTISSEUR ET LE PROFITEUR / LE GRAND INVENTAIRE

Sophie Payot Lacroix

sophie.payot-lacroix@inra.fr / 03 83 68 49 72

Bertrand Aigle

bertrand.aigle@univ-lorraine.fr / 03 83 68 42 07

Pierre Leblond

pierre.leblond@univ-lorraine.fr
Unité Dynamique des génomes
et adaptation microbienne (Inra, Université de Lorraine)
Centre Inra Grand-Est - Nancy
**QUAND LES BONNES BACTÉRIES S'ÉCHANGENT
DE MAUVAIS GÈNES**

Véronique Monnet

veronique.monnet@inra.fr / 01 34 65 21 49
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

LES BOUES, VECTEURS DE DIFFUSION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Nathalie Wéry

nathalie.wery@inra.fr / 04 68 42 51 86
Dominique Patureau
dominique.patureau@inra.fr / 04 68 42 51 69
Laboratoire de biotechnologie de l'environnement (Inra)
Centre Inra Occitanie-Montpellier

DIS-MOI QUELLES CROTTES TU MANGES...

Olivier Zemb

olivier.zemb@toulouse.inra.fr / 05 61 28 50 99
Unité Génétique physiologie et systèmes d'élevage
(Inra, ENVT, INPT)
Centre Inra Occitanie-Toulouse

DIMINUER L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

ANTIBIOTIQUES : À TROP PRÉVENIR, ON RISQUE DE NE PLUS GUÉRIR

Sergine Even

sergine.even@inra.fr / 02 23 48 59 44
Unité Science et technologie du lait et de l'œuf
(Inra, Agrocampus Ouest)
Centre Inra Bretagne-Normandie

ANIMAUX SOUS TRÈS HAUTE SURVEILLANCE / OPTIMISER L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Alain Bousquet-Mélou

a.bousquet-melou@envt.fr / 05 61 19 39 25
Unité Innovations thérapeutiques
et résistances (Inra, ENVT)
Centre Inra Occitanie-Toulouse

L'INFLUENCE DES GÈNES DANS LA RÉSISTANCE AUX MALADIES

Didier Boichard

didier.boichard@inra.fr / 01 34 65 21 81
Unité Génétique animale et biologie intégrative
(Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

AMÉLIORER LA COMPÉTENCE IMMUNITAIRE ET LA RÉPONSE À LA VACCINATION EN ÉLEVAGE

Claire Rogel-Gaillard

claire.rogel-gaillard@inra.fr / 01 34 65 22 01
Unité Génétique animale et biologie intégrative
(Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

DÉVELOPPER DE NOUVEAUX VACCINS À DESTINATION DES ÉLEVAGES

Isabelle Schwartz

isabelle.schwartz@inra.fr / 01 34 65 26 43
Unité de recherche Inra Virologie
et immunologie moléculaires
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

POUR EN FINIR AVEC LES BOITIERIES

Pascale Serror

pascale.serror@inra.fr / 01 34 65 21 66
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

TOUS UNIS CONTRE LES MAMMITES !

Pierre Germon

pierre.germon@inra.fr / 02 47 42 78 86
Unité Infectiologie et santé publique
(Inra, Université de Tours)
Centre Inra Val de Loire

Gilles Foucras

g.foucras@envt.fr / 05 61 19 39 02
Unité Interactions hôtes-agents pathogènes (Inra, ENVT, INPT)
Centre Inra Occitanie-Toulouse

GÉNÉRATION RÉSI­STANTE

Rachel Rupp

rachel.rupp@inra.fr / 05 61 28 51 80
Unité Génétique physiologie et systèmes
d'élevage (Inra, ENVT, INPT)
Centre Inra Occitanie-Toulouse

DE LA CONFIANCE À L'OBSERVANCE

Catherine Belloc

catherine.belloc@oniris-nantes.fr / 02 40 68 77 91
Unité Biologie, épidémiologie et analyse de risque
en santé animale (Inra, ONIRIS)
Centre Inra Pays de la Loire

RÉDUCTION DES ANTIBIOTIQUES : UN MOUVEMENT DE FOND / AMÉLIORER LA TRAÇABILITÉ POUR LIMITER LES TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

Florence Beaugrand

florence.beaugrand@oniris-nantes.fr / 02 40 68 78 48
Unité Biologie, épidémiologie et analyse de risque
en santé animale (Inra, ONIRIS)
Centre Inra Pays de la Loire

TROUVER DES ALTERNATIVES

ÉVALUER LES VERTUS DES HUILES ESSENTIELLES

Gilles Charpigny

gilles.charpigny@inra.fr / 01 34 65 23 45
Unité Biologie du développement et reproduction
(Inra, ENVA)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

LES POULETS DE CHAIR, REQUINQUÉS AUX HUILES ESSENTIELLES

Laurence Guilloteau

laurence.guilloteau@inra.fr / 02 47 42 76 88
Unité Biologie des oiseaux et aviculture
(Inra, Université de Tours)
Centre Inra Val de Loire

ET SI LE REMÈDE AUX MAMMITES ÉTAIT DANS LE MICROBIOTE ?

Sergine Even

sergine.even@inra.fr / 02 23 48 59 44
Unité Science et technologie du lait et de l'œuf
(Inra, Agrocampus Ouest)
Centre Inra Bretagne-Normandie

LA FOLIE DES GRANDEURS

Pascale Serror

pascale.serror@inra.fr / 01 34 65 21 66
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

LES ÉLEVEURS AUSSI CHERCHENT DES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES

Florence Hellec

florence.hellec@inra.fr / 03 80 77 24 72
Unité Inra Agro-systèmes territoires ressources Mirecourt
Centre Inra Grand Est - Nancy

UN SIMULATEUR DE L'ENVIRONNEMENT COLIQUE PORCIN

Stéphanie Blanquet

stephanie.blanquet@uca.fr / 04 73 17 83 90
Unité Microbiologie, environnement digestif et santé
(Inra, Université Clermont-Auvergne)
Centre Inra Auvergne-Rhône-Alpes

SENSIBLES OU RÉSI­STANTS AUX SALMONELLES ? LA RÉPONSE EST DANS LE MICROBIOTE

Philippe Velge

philippe.velge@inra.fr / 02 47 42 78 93
Unité Infectiologie et santé publique
(Inra, Université de Tours)
Centre Inra Val de Loire

LES ALGUES, INÉPUISABLE SOURCE DE BIEN-ÊTRE ?

Mustapha Berri

el-mostafa.berri@inra.fr / 02 47 42 73 19
Unité Infectiologie et santé publique
(Inra, Université de Tours)
Centre Inra Val de Loire

DES PISTES POUR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

LA CHASSE AUX MOLÉCULES / SITE DE RENCONTRES

Sophie Payot Lacroix

sophie.payot-lacroix@inra.fr / 03 83 68 49 72 -

Bertrand Aigle

bertrand.aigle@univ-lorraine.fr / 03 83 68 42 07

Pierre Leblond

pierre.leblond@univ-lorraine.fr
Unité Dynamique des génomes et adaptation
microbienne (Inra, Université de Lorraine)
Centre Inra Grand-Est - Nancy

VERS UNE NOUVELLE GÉNÉRATION D'ANTIBIOTIQUES ?

Nalini Rama Rao

nalini.rama-rao@inra.fr / 01 34 65 28 63
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

JE T'HÈME. MOI NON PLUS

Delphine Lechardeur

delphine.lechardeur@inra.fr / 01 34 65 20 91

Hervé Blottière

herve.blottiere@inra.fr / 01 34 65 23 19
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

PIÈCE EN TROIS ACTES

Alexandra Gruss

alexandra.gruss@inra.fr / 01 34 65 21 68
Institut Micalis (Inra, AgroParisTech)
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas



147, rue de l'Université
75338 Paris Cedex 07
France



SERVICE DE PRESSE
Tél. +33(0)1 42 75 91 86
presse.inra.fr



NOVEMBRE 2018