

les ultraviolets, sont dispersés ou absorbés par les céramiques nanométriques d'oxyde de titane, d'oxyde de zinc ou d'oxyde de fer. On teste aujourd'hui ces poudres pour fabriquer des écrans solaires.

En outre, des phénomènes quantiques de confinement font varier la couleur apparente de certains agrégats nanométriques avec leur taille. Des solutions d'agrégats d'un même matériau, par exemple le sélénure de cadmium, mais de tailles différentes ont des couleurs différentes. Cette propriété serait utilisable dans l'industrie des cosmétiques.

Les chimistes étudient aussi l'utilisation des matériaux nanophases comme catalyseurs. Depuis longtemps, ils emploient des particules nanométriques de platine et de rhodium, déposées sur des matériaux supports. Donald Beck, de la Société *General Motors*, avait montré que l'oxyde de titane élimine le sulfure d'un flux gazeux contenant du sulfure d'hydrogène (semblable à certains effluents de raffineries, par exemple). Aussi pensions-nous que de l'oxyde de titane nanophase faiblement compacté, de grande porosité, serait, grâce au grand rapport surface sur volume de ses petits agrégats, un bon catalyseur d'oxydation du sulfure en soufre. Le succès dépassa nos espérances : la quantité totale de sulfure éliminée d'un échappement simulé, sur une durée de sept heures à 500 °C, était environ cinq fois supérieure à celle qui était éliminée par toutes les autres formes d'oxyde de titane que nous avons testées. En outre, après sept heures d'exposition, la proportion de sulfure oxydé restait élevée, alors que tous les autres échantillons étaient devenus inefficaces.

Une éponge à sulfure

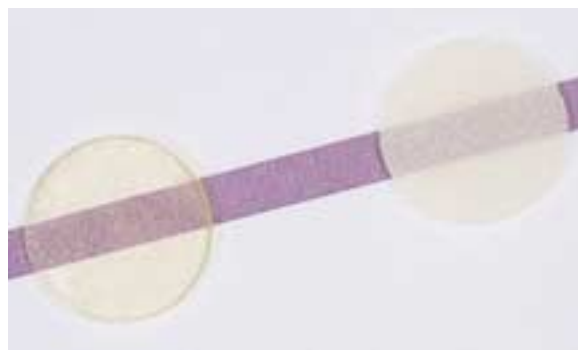
Le grand rapport entre la surface exposée et le volume de l'oxyde de titane nanophase n'était pas la seule raison de ces performances : des manques d'atomes d'oxygène, à l'intérieur des grains (lacunes mises en évidence par spectroscopie Raman), permettent la diffusion rapide des atomes de soufre venant de la surface. Ainsi libérés, les sites de fixation du sulfure, à la surface des grains, peuvent accueillir d'autres atomes de soufre : la longévité du catalyseur est renforcée.

Les nanomatériaux ont enfin des propriétés électromagnétiques intéressantes.

De la poudre magnétique ultrafine sert déjà dans des dispositifs d'enregistrement. Les ingénieurs ont observé avec intérêt que l'application d'un champ magnétique réduit considérablement la résistivité électrique de certaines nanostructures : cette magnétorésistance géante devrait être utilisée pour le stockage des données.

Une autre application industrielle des propriétés électromagnétiques des nanomatériaux utilisera probablement de l'oxyde de zinc. Ce dernier entre aujourd'hui dans la composition d'un composant électronique courant, le varistor, dont la résistance électrique diminue lorsque le courant qui le traverse augmente sur un large intervalle, la tension aux bornes restant égale à une tension dite de seuil. Les varistors actuels sont fabriqués avec une céramique semiconductrice : l'oxyde de zinc, polycristallin et dopé par diverses impuretés sélectionnées. Comme leur comportement non linéaire provient des propriétés électriques des joints de grains, j'avais supposé que l'oxyde de zinc nanophase, qui possède un nombre de joints de grains bien supérieur à celui du matériau ordinaire, serait encore mieux adapté à la fabrication des varistors.

Nous avons réussi à produire de l'oxyde de zinc nanophase pur, et nous venons de montrer qu'il se comporte en varistor. Sa tension de seuil est petite (environ 40 fois inférieure à celle de l'oxyde ordinaire, fortement dopé), mais utilisable pour les mêmes appli-



6. LES CÉRAMIQUES TRANSPARENTES, tel l'oxyde d'yttrium (à gauche), contiennent des pores et des agrégats de diamètre inférieur à 50 nanomètres. Les particules et les pores plus grands dispersent la lumière visible, et rendent opaque le même matériau (à droite).

cations. En outre, si l'on dope l'oxyde de zinc nanophase comme celui des varistors commerciaux, il est encore plus performant. Nous produirons bientôt des varistors à l'oxyde de zinc dont la tension de seuil variera sur plus d'un facteur 300. Les paramètres importants seront la taille des grains (le nombre de joints de grains chargés dans le matériau), et la quantité et le type du dopant placé dans les joints de grains.

Beaucoup d'équipes dans le monde mettent au point de nouvelles méthodes de synthèse des nanomatériaux : à partir de précurseurs atomiques ou moléculaires, par des méthodes chimiques ou physiques, et à partir du traitement d'un précurseur massif, par exemple en raffinant mécaniquement les grains ou en cristallisant des substances amorphes. Ces méthodes permettront de fabriquer une grande variété de nanomatériaux, et d'explorer ainsi l'éventail de leurs propriétés exceptionnelles. Une révolution est en marche : elle s'accélérera à mesure que nous maîtriserons la matière à l'échelle atomique.

Richard SIEGEL est professeur de sciences des matériaux à l'Institut polytechnique Rensselaer.

Pierre JOYES, *Les agrégats inorganiques élémentaires*, les Éditions de physique, Courtabœuf, 1990.

R. DAGANI, *Nanostructured Materials Made from Ultrasmall Building Blocks Promise to Advance a Range of Technologies*, in *Chemical & Engineering News*, vol. 70, n° 47, pp. 18-24, 23 novembre 1992.

R.W. SIEGEL, *Nanostructured Materials : Mind over Matter*, d'après *Proceedings of the First International Conference on Nanostructured Materials*, sous la direction de M. José Yacamán, T. Tsakalakos et B.H. Kear, in *Nanostructured*

Materials, vol. 3, nos 1-6, pp. 1-18, 1993.

R.W. SIEGEL, *Nanophase Materials*, in *Encyclopedia of Applied Physics*, vol. 11, sous la direction de George L. Trigg, VCH Publishers, 1994.

Nanophase Materials : Synthesis, Properties, Applications, sous la direction de G.C. Hadjipanayis et R.W. Siegel, Kluwer Academic Publishers, 1994.

H. GLEITER, *Nanostructured Materials : State of the Art and Perspectives*, d'après *Proceedings of the Second International Conference on Nanostructured Materials*, sous la direction de H.-E. Schaefer, R. Wüschum, H. Gleiter et T. Tsakalakos, in *Nanostructured Materials*, vol. 6, nos 1-4, pp. 3-14, 1995.

La résistance des bactéries aux antibiotiques

ANTOINE ANDREMONT • DENIS CORPET • PATRICE COURVALIN

Les antibiotiques sauvent des millions de vies. Toutefois, ils favorisent la sélection de bactéries résistant aux antibiotiques. Ces résistances, mal maîtrisées, menacent aujourd'hui la santé publique.

Baudelaire et Maupassant, morts de la syphilis, auraient été sauvés par la pénicilline, Chopin et Musset, morts de la tuberculose, par la streptomycine. Ils sont décédés bien avant que la pénicilline ne soit disponible. Elle a été découverte en 1928, mais presque 20 ans s'écouleront avant qu'elle ne soit fabriquée industriellement.

À son retour de vacances, le médecin bactériologiste anglais Alexander Fleming observe une culture de bactéries qui l'intrigue : au lieu d'avoir proliféré pendant son absence, les staphylocoques ont été en partie détruits. Il découvre que la culture a été accidentellement contaminée par la moisissure *Penicillium*, qui a tué les bactéries. Il prépare un filtrat de moisissure, qu'il nomme pénicilline : la solution a un fort pouvoir bactéricide et une faible toxicité.

Cette découverte a peu de retentissement, car on pense alors que toute substance toxique pour les microbes est aussi néfaste pour l'homme. En outre, Fleming ne réussit pas à isoler le produit actif, très instable. En 1940, Florey et Chain purifient une pénicilline concentrée et stable ; le premier patient atteint de septicémie (ou infection généralisée grave) à staphylocoque est traité en 1941. Peu après, la production industrielle est mise au point aux États-Unis. En raison de l'efficacité de la pénicilline, on croit posséder enfin un médicament contre la plupart des infections bactériennes : la méningite, la fièvre typhoïde, la syphilis ou autres fléaux semblent définitivement vaincus.

Pourtant, dès 1945, Fleming prévoit les risques potentiels liés à l'utilisation des antibiotiques. Il craint que leur utilisation à grande échelle ne sélectionne des bactéries résistantes : dans son laboratoire, il observe que des bactéries, sensibles à la pénicilline en début d'expérience, parviennent à se multiplier en présence de concentrations croissantes de l'antibiotique. Selon lui, les bactéries sensibles ont été détruites, et les bactéries résistantes se sont multipliées sans limitation.

Premières résistances

Dans un entretien qu'il accorde à un journaliste du *New York Times*, il met la communauté médicale et le public en garde : « Les plus grands maux viendraient de ce que l'automédication aboutisse à l'utilisation de doses trop faibles d'antibiotiques. Cela aboutirait à ce qu'au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes résistants soient transmis d'un individu à un autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoquent une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourra pas guérir. »

Fleming avait raison, et la capacité des bactéries à acquérir des mécanismes de résistance aux agents antimicrobiens est bien supérieure à celle qu'il avait imaginée.

Or, ces bactéries sont omniprésentes. Elles se sont adaptées à tous les milieux, liquides ou solides, vivants ou inanimés, et sont généralement inoffensives pour l'homme. Pourtant,

quelques unes sont pathogènes : adaptées aux conditions physiologiques de l'organisme, elles y prolifèrent, ce qui déclenche les symptômes des infections bactériennes, notamment l'augmentation de la température corporelle.

Malgré les avertissements lancés par certains microbiologistes pendant les années 1960 et 1970, les médecins ont cru que l'apparition de bactéries résistant aux antibiotiques n'était qu'un phénomène limité, qui serait compensé par la découverte de nouvelles molécules antibiotiques.

Les années 1990 sont celles du désenchantement : un certain nombre d'espèces bactériennes sont devenues résistantes aux antibiotiques, au point que les infections qu'elles causent ne sont plus curables par les antibiotiques disponibles. Ces bactéries résistantes sont des bactéries pathogènes, tels que les pneumocoques, responsables de maladies pulmonaires, mais aussi des bactéries dites opportunistes ; peu agressives chez les personnes bien portantes, les bactéries opportunistes déclenchent des infections chez les personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies, notamment chez les malades hospitalisés.

Ces infections acquises à l'hôpital, également nommées infections nosocomiales (du grec *nosos*, maladie et *komeo*, soigner), sont parfois redoutables. Elles représentent, en France comme dans les autres pays industrialisés, un risque important pour la santé publique : près de cinq pour cent des personnes hospitalisées sont atteintes par une infection nosocomiale.

Les infections nosocomiales

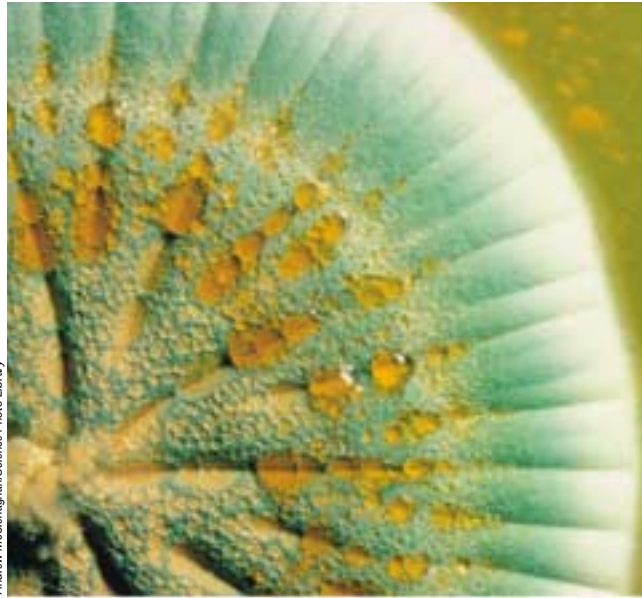
Si la plupart des infections nosocomiales sont traitées par les antibiotiques, un petit nombre sont dues à des bactéries qui résistent à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles sont d'autant plus graves qu'elles atteignent des patients dont les défenses immunitaires sont amoindries par la maladie qui a nécessité l'hospitalisation, par certains traitements, telle la chimiothérapie, par la chirurgie ou par les interventions

nécessitées par une réanimation. On tente de sauver les malades en les traitant par les antibiotiques les plus récents, mais aussi les plus coûteux.

On évalue difficilement la mortalité associée aux infections nosocomiales, car les personnes qui en sont atteintes souffrent souvent de plusieurs maladies simultanées. Un patient décède-t-il de la maladie qui a justifié son hospitalisation ou de l'infection nosocomiale acquise en milieu hospitalier ? Selon Grace Emori et

Robert Gaynes, du Centre de contrôle des maladies d'Atlanta, plusieurs milliers de personnes mourraient chaque année, aux États-Unis, des suites d'une infection nosocomiale. C'est vraisemblablement le cas aussi en Europe.

Devant certaines infections nosocomiales, on se retrouve dans des situations thérapeutiques aussi difficiles qu'avant l'ère des antibiotiques. Certaines bactéries isolées en milieu hospitalier résistent déjà à tous les antibiotiques : c'est le cas de cer-



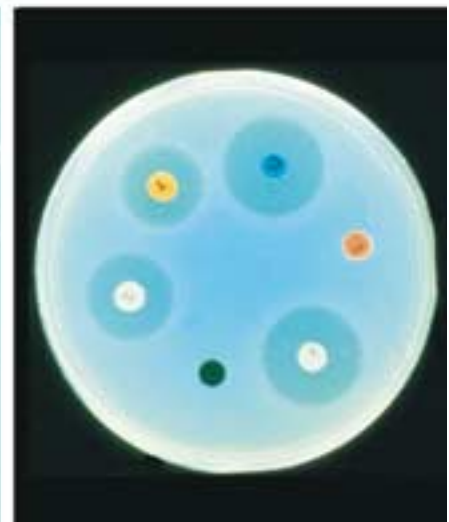
Andrew McClenaghan/Science Photo Library



CORI



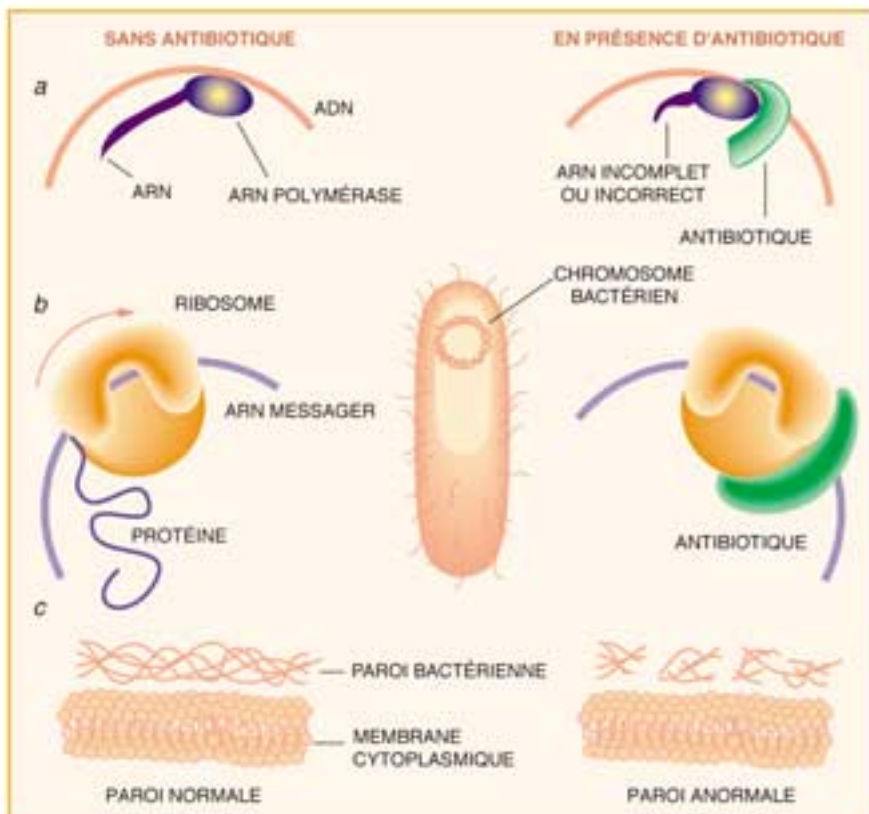
Institut Pasteur



Institut Pasteur

1. LES ANTIBIOTIQUES luttent contre les bactéries. Ils sont parfois produits par des micro-organismes naturels, tel *Penicillium notatum* (en haut à gauche), qui a permis à Fleming de découvrir la pénicilline. On teste le pouvoir des antibiotiques sur des cultures pures de bactéries, par exemple sur une souche de mycobactéries (en bas à gauche) ou de staphylocoques dorés (en haut à droite). Un antibiogramme (en bas à droite) révèle l'efficacité des antibiotiques sur une

bactérie. On dispose sur une culture de bactéries des pastilles de papier buvard imbibées d'antibiotiques (les taches de couleur). Quand l'antibiotique est efficace, la bactérie est détruite dans toute la zone où l'antibiotique diffuse (tache sombre autour de la pastille colorée). Au contraire, quand l'antibiotique est inefficace, on n'observe aucune inhibition de la croissance bactérienne autour de la pastille. Sur l'antibiogramme présenté, quatre des six antibiotiques testés sont efficaces.



2. LES ANTIBIOTIQUES agissent, par exemple, en empêchant l'ARN polymérase de décoder l'ADN et de fabriquer les molécules d'ARN (a), en empêchant les ribosomes de fabriquer les protéines bactériennes (b), ou en perturbant la construction de la paroi des bactéries, qui se vident alors de leur contenu ou ne peuvent plus se diviser (c).

tains bacilles pyocyaniques isolés dans divers hôpitaux, et qui causent de graves infections pulmonaires ou infectent les plaies des grands brûlés ; de certaines espèces de bactéries qui colonisent l'intestin, tel *Enterococcus faecium*, isolées aux États-Unis ; de certaines souches de staphylocoques dorés. Ces souches de staphylocoques multirésistantes aux antibiotiques sont très fréquentes en France, et la lutte contre leur propagation est une des priorités des autorités sanitaires.

Enfin, depuis quelques années, on a vu apparaître, notamment chez des malades atteints de SIDA, de petites épidémies de tuberculose dues à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antibiotiques. Des souches multirésistantes ont été sélectionnées chez ces patients traités par de grandes quantités d'antibiotiques.

Qu'est-ce qu'un antibiotique ? C'est une substance qui, à très faibles concentrations, empêche les bactéries de se multiplier ou qui les tue. Ceux dont on dispose aujourd'hui sont soit des antibiotiques naturels, quand ils sont fabriqués par des micro-organismes, tels

des champignons microscopiques, soit des antibiotiques hémisynthétiques, c'est-à-dire résultant de la transformation chimique de composés naturels, soit des antibiotiques entièrement issus de la synthèse chimique.

Au sein de chacun de ces trois grands groupes, des « familles d'antibiotiques » regroupent des composés dont les structures chimiques sont proches. Les antibiotiques utilisés en médecine sont infiniment moins toxiques – entre 1 000 et 1 000 000 de fois – pour les cellules des mammifères que pour les bactéries. Cette faible toxicité a facilité leur utilisation chez les malades.

Comment peut-on enrayer le développement des bactéries multirésistantes ? Pour l'expliquer, nous résumerons les mécanismes d'action des antibiotiques sur les souches sensibles, puis les mécanismes génétiques et écologiques responsables du développement des résistances.

Un antibiotique inhibe une des voies métaboliques indispensables à la survie des bactéries. Les cibles varient selon les familles, mais les antibiotiques inhibent souvent une enzyme. La molé-

cule d'antibiotique se fixe à l'endroit où devrait agir l'enzyme ou en inhibe l'activité. Certains antibiotiques inhibent les enzymes responsables de la synthèse de la paroi bactérienne, d'autres bloquent la machinerie responsable de la synthèse des protéines, d'autres enfin, musellent les enzymes qui participent à la transcription ou à la réplication de l'ADN. Dans l'ensemble, lorsque deux molécules antibiotiques appartiennent à la même famille, elles ont des cibles proches, voire identiques. En revanche, deux antibiotiques appartenant à des familles différentes agissent sur des cibles distinctes.

Les mécanismes de la résistance

Plusieurs mécanismes rendent une bactérie résistante. Dans certains cas, la bactérie devient imperméable à l'antibiotique, qui ne peut plus pénétrer pour atteindre sa cible : par exemple parce que les canaux qui perméabilisent la membrane bactérienne ne fonctionnent pas ou parce que l'antibiotique, après avoir pénétré normalement, est rapidement rejeté hors de la bactérie. Dans d'autres cas, la structure de l'antibiotique ou celle de sa cible sont modifiées de sorte que la liaison entre les deux molécules ne se fait plus. De telles modifications résultent du changement de la structure des protéines cibles ou de l'action d'une enzyme qui modifie, ou « détoxifie », l'antibiotique.

Lorsque ces mécanismes de résistance sont présents chez toutes les bactéries d'une espèce donnée, cette résistance est qualifiée de « naturelle » : elle existait avant l'utilisation des antibiotiques en médecine. Au contraire, lorsqu'une résistance apparaît à la suite de l'utilisation d'antibiotiques, elle est dite « acquise ». Naomi Datta, à Londres, a montré, que des bactéries prélevées sur des souches bactériennes datant du début du XX^e siècle étaient généralement sensibles aux antibiotiques.

Une bactérie sensible à un antibiotique acquiert un caractère de résistance quand son patrimoine génétique (la séquence de son ADN) change. Certaines de ces modifications sont des mutations ponctuelles, portant sur une seule base de la séquence nucléotidique, c'est-à-dire sur une seule lettre du message génétique. Lorsqu'une telle mutation survient dans un gène codant une protéine, sa structure ou son site

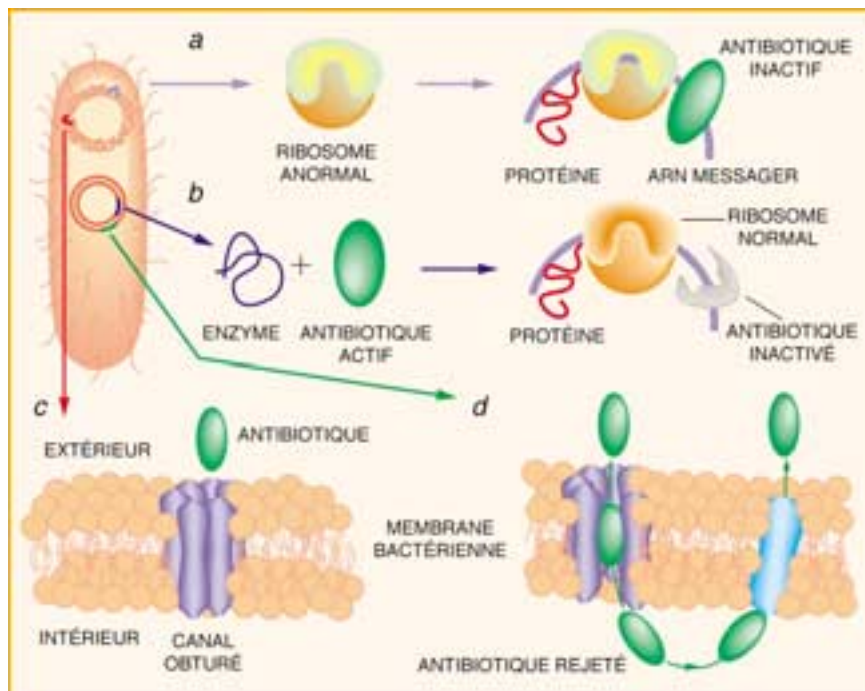
actif risquent d'être modifiés. L'antibiotique ne se lie plus à sa cible et la bactérie résiste au traitement.

La survenue et la localisation des mutations spontanées sont le fruit du hasard. On sait évaluer la fréquence statistique d'apparition des mutants résistants, laquelle est indépendante de la présence de l'antibiotique dans l'environnement. Ainsi, dans toute population bactérienne, une bactérie sur un million, voire sur un milliard, résiste à tel ou tel antibiotique. Cette bactérie, perdue dans l'environnement, ne risque pas de déclencher une infection. Au contraire, quand, chez un patient, cette population bactérienne est soumise à l'action d'un antibiotique, seul le mutant résistant subsiste. Débarrassé de ses rivaux, il se multiplie et finit par donner naissance à toute une population bactérienne résistante.

Cela s'est produit, en 1947, quand les premiers tuberculeux ont été traités par la streptomycine : leur état s'est rapidement amélioré, mais 80 pour cent d'entre eux ont rechuté, trois mois plus tard, à cause d'un bacille résistant à la streptomycine. On a alors associé plusieurs molécules antibiotiques appartenant à des familles différentes, à mesure de leur découverte. Aujourd'hui, on traite les tuberculeux par de telles associations, ce qui évite les rechutes. Malheureusement, le coût des traitements a augmenté.

Quand une bactérie devient résistante à un antibiotique, elle l'est également aux antibiotiques de la même famille, qui ont la même cible, mais elle reste sensible aux autres familles d'antibiotiques. La probabilité qu'une même bactérie soit résistante à deux antibiotiques est infime : ainsi, si la fréquence des mutations responsables de la résistance à la rifampicine est égale à 10^{-8} (une mutation sur 100 millions) et que celle de la résistance à l'acide fusidique est égale à 10^{-7} , la probabilité de survenue d'une bactérie résistante aux deux antibiotiques est le produit des deux probabilités, soit 10^{-15} (une mutation sur un million de milliard). Ainsi, en associant plusieurs antibiotiques, on prévient l'émergence de mutants résistants.

De même, on a récemment redécouvert l'intérêt d'associer plusieurs antiviraux pour traiter les patients infectés par le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine. En associant trois antiviraux, qui inhibent deux pro-



3. LES RÉSISTANCES des bactéries aux antibiotiques résultent de mutations aléatoires dans le génome ou de la présence de gènes de résistance sur un plasmide (la structure circulaire) : dans certains cas, une mutation entraîne la synthèse d'un ribosome bactérien, que l'antibiotique ne reconnaît pas ; toutefois, ce ribosome continue à produire les protéines bactériennes (a). Certaines enzymes inactivent l'antibiotique, qui ne se fixe plus sur sa cible, ici le ribosome de la bactérie (b). Certaines mutations commandent la synthèse de canaux membranaires non fonctionnels : les canaux qui, normalement, permettent à l'antibiotique de pénétrer dans les bactéries, restent obturés (c). Enfin, dans de nombreuses bactéries résistantes, l'antibiotique traverse bien la membrane, mais est immédiatement expulsé (d).

téines virales indispensables à la répllication virale, la trithérapie semble juguler la multiplication du virus chez les patients séropositifs.

L'acquisition d'un mécanisme de résistance aux antibiotiques par mutation est un phénomène redoutable, mais cette résistance, due à une mutation, se transmet seulement «verticalement», d'une bactérie à sa descendance ; elle ne se transmet pas «horizontalement» d'une bactérie à une autre.

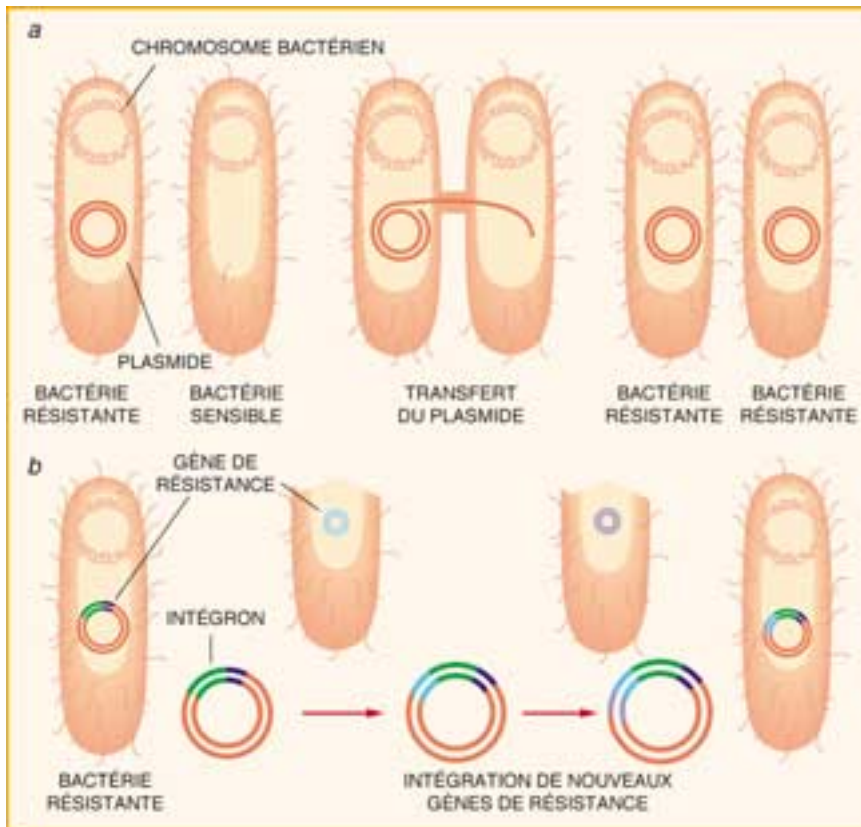
Transfert de plasmides

Un deuxième type de modification génétique rend les bactéries résistantes aux antibiotiques. Nous avons vu que la résistance résulte souvent de modifications, de la cible ou de l'antibiotique, dues à des enzymes détoxifiantes. Ces enzymes sont souvent codées par des gènes surnuméraires, normalement absents du patrimoine génétique des bactéries. Ces gènes, parfois localisés au sein du chromosome unique de la bactérie, sont majoritairement intégrés dans des éléments génétiques extrachromosomiques, les plasmides. N. Datta et ses collègues

ont montré que les plasmides existaient déjà dans les bactéries de l'«ère pré-antibiotique», mais que les gènes de résistance y étaient alors très rares.

Ainsi, des gènes présents dans des plasmides spécifient des enzymes qui inhibent les antibiotiques. Ces plasmides se dupliquent au même rythme que le chromosome bactérien et sont ainsi transférés à l'ensemble de la descendance de la bactérie qui les héberge. Quand une bactérie est résistante parce qu'elle contient un gène de résistance plasmidique, l'ensemble de la descendance portera le même plasmide et sera résistante. Comme les mutations chromosomiques, les gènes de résistance plasmidiques se transmettent verticalement. Toutefois, les plasmides peuvent aussi se transmettre «horizontalement», d'une bactérie à sa voisine, qu'elles soient ou non de la même espèce : les plasmides favorisent la dissémination de la résistance.

Au terme du transfert, nommé conjugaison, la bactérie donatrice et la bactérie réceptrice contiennent toutes les deux le plasmide et l'ensemble des gènes qu'il véhicule. Ce transfert est responsable de la dissémination rapide



4. LE TRANSFERT DE PLASMIDE est l'un des mécanismes de dissémination des résistances aux antibiotiques. Lorsque deux bactéries sont en contact, le plasmide contenu dans l'une des bactéries se duplique et la deuxième bactérie en reçoit une copie (a). Le plasmide contient parfois un intégron, un groupe de gènes qui favorisent l'intégration d'un ensemble de gènes extérieurs et leur expression. Quand le groupe de gènes intégrés contient plusieurs gènes de résistance, la bactérie devient, d'un seul coup, résistante à plusieurs antibiotiques (b). Le plasmide peut acquérir progressivement plusieurs groupes de gènes (en bleu clair, en mauve). La présence d'un intégron accélère notablement l'apparition des multirésistances.

des gènes de résistance au sein de populations bactériennes d'espèces différentes.

Dès les années 1960, on a découvert que des gènes de résistance différents sont souvent associés et adjacents sur les plasmides et qu'ils sont transférés ensemble d'une bactérie à l'autre. Ce transfert en bloc est dû à la présence, dans certains plasmides d'intégrons, des structures spécifiques qui ouvrent la porte du plasmide, permettant à un ensemble de gènes de s'y insérer. Une fois intégrés dans le plasmide, les gènes de résistance trouvent les éléments nécessaires à leur expression.

Le transfert de plasmides a de graves conséquences sur la dissémination de la résistance. Les plasmides et les intégrons font qu'une bactérie peut devenir résistante à de nombreux antibiotiques, et toutes les résistances acquises risquent d'être transférées, en bloc, à d'autres bactéries. Qui plus est, un antibiotique risque de sélectionner des populations bactériennes qui résistent d'emblée à plusieurs familles d'antibiotiques.

Après avoir élucidé les mécanismes de transmission des résistances, les biologistes se sont demandé d'où provenaient les gènes de résistance. Nous avons souligné que la survenue de mutations ponctuelles est un phénomène constant, spontané et aléatoire. En revanche, la formation d'un gène de résistance complet et fonctionnel est le fruit d'une longue évolution. De tels gènes n'ont pu apparaître en 50 ans, c'est-à-dire depuis le début de l'utilisation thérapeutique des antibiotiques.

En 1970, des biologistes émettent l'hypothèse que les gènes de résistance préexistent dans les micro-organismes qui produisent spontanément des antibiotiques dans les écosystèmes naturels.

En effet, sans cette protection conférée par les gènes de résistance, les micro-organismes producteurs s'autodétruisaient. Cette hypothèse a d'abord été vérifiée chez *Streptomyces* qui produit les antibiotiques de la famille des aminosides. Raoul Benveniste et Julian Davies, de l'Université

du Wisconsin, ont retrouvé, dans certaines de ces souches, des enzymes analogues à celles qui confèrent aux bactéries pathogènes pour l'homme la résistance aux antibiotiques.

Récemment, Juan Coque et ses collègues de l'Université de León, en Espagne, ont mis en évidence le même phénomène chez la bactérie *Nocardia*, qui produit une céphalosporine – un antibiotique d'une famille apparentée à celle de la pénicilline. Néanmoins, on ignore encore l'origine de nombreux gènes de résistance. On sait seulement que les antibiotiques n'ont pas créé de nouveaux gènes ni de nouvelles bactéries ; ils ont seulement favorisé la sélection et la dissémination des bactéries qui portent les gènes de résistance.

L'écologie de la résistance

Ainsi, les gènes de résistance aux antibiotiques préexistent dans l'environnement. Comment sont-ils transférés à l'homme ? Depuis une dizaine d'années, deux d'entre nous (A. Andreumont et D. Corpet), avec Pierre Raibaud et Cyrille Tancrède, cherchent à évaluer le rôle que l'écosystème bactérien du tube digestif joue dans l'évolution des phénomènes de résistance.

La flore intestinale participe à l'évolution de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries, telles que les entérobactéries et les entérocoques. En effet, le tube digestif est le lieu privilégié de la rencontre entre de grandes quantités d'antibiotiques et des populations bactériennes nombreuses et diversifiées. Lorsqu'un traitement antibiotique est administré par voie orale, une fraction seulement de la dose est absorbée par la muqueuse intestinale et rejoint la circulation sanguine générale ; les divers organes irrigués par le sang sont ainsi traités contre l'infection. Le reste de la dose descend dans le tube digestif. Ce flux est augmenté d'une fraction de la dose absorbée, qui est excrétée par les voies biliaires dans la lumière intestinale. Ce mécanisme de rejet par le foie d'une fraction notable des médicaments explique que, même après administration des antibiotiques par voie intraveineuse ou intramusculaire, le produit se retrouve en concentration notable dans l'intestin.

Le tube digestif est peuplé de bactéries, peu nombreuses dans la partie supérieure, l'intestin grêle, mais très

concentrées dans la partie inférieure, le côlon, où leur nombre est estimé à cent mille milliards, soit dix fois plus que le nombre total de cellules contenues dans l'organisme humain. La flore intestinale est composée de plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Malgré la diversité des micro-organismes qui composent l'écosystème intestinal, la composition de cette flore est stable entre les individus d'une même espèce.

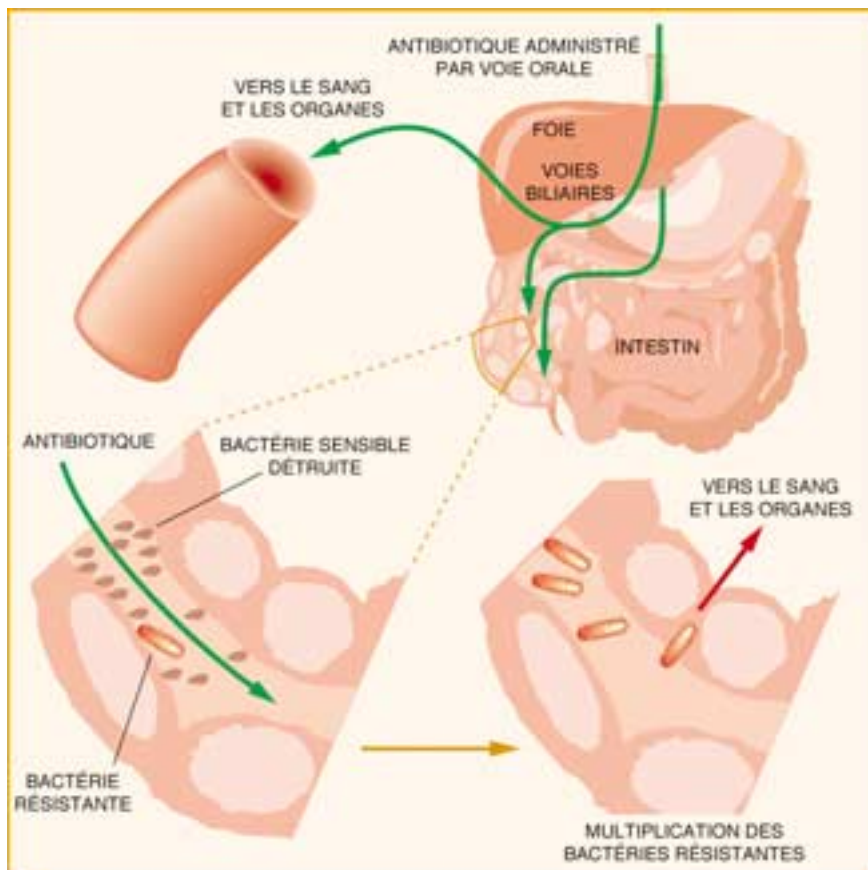
Les espèces bactériennes les plus abondantes de la flore intestinale jouent un rôle physiologique important : elles maintiennent l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre, de l'écosystème microbien du tube digestif en empêchant de nouvelles espèces de s'implanter durablement. Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau, de l'INRA, ont nommé ce mécanisme l'«effet de barrière». À côté de la protection qu'elle confère contre l'intrusion durable de micro-organismes éventuellement pathogènes, cette régulation prévient la multiplication excessive de certaines espèces bactériennes de la flore intestinale, notamment celles qui, comme les entérobactéries et les entérocoques, risquent de provoquer des infections chez des sujets immunodéprimés.

Chez les personnes saines, la concentration de ces espèces dans la flore intestinale ne dépasse pas une bactérie sur 10 000. On ignore le rôle physiologique, chez les sujets sains, d'espèces bactériennes dont la concentration, dans le tube digestif, est si faible.

L'effet de barrière résulterait d'une compétition entre espèces de bactéries qui se disputeraient un nombre limité de sites d'attachement sur la muqueuse intestinale ou des nutriments en quantité insuffisante.

On étudie expérimentalement l'effet de barrière en observant la flore intestinale de souris axéniques, c'est-à-dire élevées en milieu stérile. On introduit dans leur tube digestif des bactéries sélectionnées pour leur résistance à tel ou tel antibiotique, et l'on observe comment ces bactéries se multiplient et comment leurs gènes de résistance s'échangent avec les bactéries de la flore intestinale.

Certains antibiotiques rompent l'équilibre assuré par l'effet de barrière : quand les antibiotiques actifs sont en concentration élevée dans le côlon et que leur spectre d'action est large, ils perturbent le métabolisme des bactéries intestinales qui assu-



5. LORS D'UN TRAITEMENT, une fraction seulement de l'antibiotique administré est absorbée par la muqueuse intestinale et atteint le sang ; le reste descend dans l'intestin. En outre, une partie de la dose absorbée est excrétée par les voies biliaires et rejoint aussi la lumière intestinale. Ainsi, les antibiotiques sont parfois en concentration notable dans le tube digestif, et y détruisent les bactéries sensibles, sélectionnant les bactéries résistantes éventuellement présentes ; celles-ci risquent de traverser la muqueuse intestinale et d'engendrer une infection grave, surtout si les défenses immunitaires du patient sont affaiblies.

rent l'effet de barrière. Les bactéries résistantes, dont les concurrentes sont moins efficaces, se multiplient plus rapidement.

Les infections dues aux bactéries intestinales

Or, les bactéries ne restent pas toujours cantonnées dans le tube digestif, surtout chez les personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies. Rodney Berg, de l'Université de Shreveport, a nommé «translocation» le mécanisme qui autorise certaines bactéries de la flore du tube digestif à traverser la muqueuse intestinale et à contaminer d'autres organes. La translocation bactérienne a d'importantes conséquences cliniques. Par exemple, nous avons montré, avec C. Tancrède, que ce mécanisme est responsable de la quasi-totalité des infections dues à des bactéries intestinales qui surviennent chez les patients cancéreux durant les périodes d'immunodépression

grave qui suivent les chimiothérapies. Ainsi, quand un phénomène de résistance apparaît au sein de l'immense masse des bactéries de la flore intestinale et que des bactéries résistantes s'échappent de l'intestin pour envahir le sang, elles déclenchent de graves infections.

De plus, les bactéries isolées lors d'infections graves chez les malades hospitalisés d'une même ville résistent presque aux mêmes antibiotiques que les entérobactéries de la flore intestinale de sujets sains qui vivent dans la même ville (on dit qu'ils ont le même spectre de résistance).

Les bactéries résistantes sont-elles fréquentes dans la flore intestinale des sujets sains ? Oui, surtout vis-à-vis des antibiotiques utilisés depuis plusieurs dizaines d'années, par exemple l'ampicilline ou les tétracyclines. On constate aussi que de nombreuses souches sont résistantes à des molécules qui ont été très utilisées, mais dont l'emploi a cessé en raison de leur toxi-

ANTIBIOTIQUE	MODE D'ACTION	MÉCANISMES DE RÉSISTANCE
PÉNICILLINE	Bloque la synthèse de la paroi	Destruction de l'antibiotique par des enzymes Diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne
CÉPHALOSPORINE	Bloque la synthèse de la paroi	
STREPTOMYCINE	Bloque la synthèse des protéines	Modification de la cible par mutation Modification de l'antibiotique par des enzymes
RIFAMPICINE	Bloque la synthèse de l'ARN	Modification de la cible par mutation
ACIDE FUSIDIQUE	Bloque la synthèse des protéines	
VANCOMYCINE	Bloque la synthèse de la paroi	Modification de la cible

6. LES BACTÉRIES RÉSISTANT à ces antibiotiques sont fréquentes. On a indiqué plusieurs antibiotiques souvent utilisés, leurs modes d'action et de résistance.

cité, par exemple le chloramphénicol et ses dérivés.

La présence de si nombreuses bactéries résistantes au sein de la flore intestinale serait un phénomène récent. Plusieurs équipes de microbiologistes ont cherché s'ils retrouvaient de telles bactéries résistantes chez les populations humaines isolées qui n'avaient jamais, ou quasi jamais, été traitées par des antibiotiques. Les bactéries résistantes y sont beaucoup moins fréquentes que dans les populations traitées par les antibiotiques.

Aujourd'hui, la fréquence de portage des bactéries résistantes varie d'un pays à l'autre. Ainsi, les enfants vivant à Boston, aux États-Unis, ont moins souvent de bactéries résistantes dans leur flore intestinale que les enfants vivant à Caracas, au Pérou, ou à Qin-Pu, en Chine : une mauvaise maîtrise de la prescription des antibiotiques et une hygiène médiocre favoriseraient la transmission des bactéries résistantes. En Île-de-France, la fréquence de portage de bactéries résistantes dans le tube digestif d'adultes sains est assez élevée, proche de celle que l'on trouve dans un pays moins développé, tel que la Jordanie.

La fréquence de colonisation du tube digestif par des bactéries résistantes est stable dans le temps. Ainsi, la fréquence des bactéries résistantes dans la région parisienne n'est pas notablement différente, aujourd'hui, de celle qu'avait trouvée Françoise Lemozy, à Toulouse, il y a 20 ans.

Aussi l'administration d'antibiotiques favorise-t-elle la colonisation de l'intestin par des bactéries résistantes. D'après les résultats que nous avons

obtenus, plus les traitements antibiotiques se prolongent et plus le risque de colonisation augmente. En outre, le risque qu'une personne soit colonisée par des bactéries résistantes, même si elle ne consomme pas, elle-même, d'antibiotique, augmente quand cette personne vit dans une communauté où les antibiotiques sont abondamment prescrits. La transmission aurait lieu par voie orale d'une personne à l'autre, par l'eau ou par des aliments contaminés.

Cette relation semble exister aussi pour les animaux : l'équipe de Stuart Levy, à Boston, a montré que des singes vivant en Afrique à distance de toutes populations humaines sont moins souvent colonisés par des entérobactéries résistantes aux antibiotiques que leurs congénères qui vivent près des villes et qui se nourrissent partiellement sur les décharges citadines.

De surcroît, des échanges semblent se produire entre les bactéries intestinales qui colonisent les animaux et celles qui envahissent le tube digestif des hommes vivant dans la même région. Ainsi, les agriculteurs ou les personnes qui vivent à proximité des fermes, où l'on manipule des antibiotiques, portent plus souvent que la population générale des bactéries intestinales résistantes. Or, depuis les années 1950, les antibiotiques sont utilisés à faibles doses comme additifs alimentaires en élevage industriel pour promouvoir la croissance des animaux. Ces antibiotiques inhiberaient les bactéries qui dégradent les acides aminés dans l'intestin, ce qui améliorerait le pouvoir nutritif des aliments.

De l'alimentation animale à la résistance humaine

Des bactéries qui résistent aux antibiotiques utilisés chez l'animal circuleraient entre les animaux et l'homme, notamment par l'intermédiaire d'aliments contaminés. Ces bactéries sont responsables de l'essentiel des infections alimentaires qui surviennent dans les collectivités : en France, entre 10 et 30 pour cent de ces infections seraient d'origine animale. Dans certains cas, les bactéries en cause résistent aussi aux antibiotiques utilisés pour l'homme.

En collaboration avec l'Unité des agents antibactériens de l'Institut Pasteur, Elisabeth Chaslus-Dancla et son équipe de l'INRA ont caractérisé, chez des souches isolées sur des bovins, en 1984, un gène de résistance à un antibiotique utilisé en élevage : l'apramycine. L'utilisation de cet antibiotique était réservée à l'usage animal pour ne pas sélectionner de bactéries résistantes pathogènes pour l'homme. Malheureusement, le gène conférant la résistance à l'apramycine confère aussi une résistance à un antibiotique de la même famille – la gentamicine – très utilisé chez l'homme : l'utilisation de l'apramycine a sélectionné un mécanisme de résistance à la gentamicine.

Des gènes de résistance à une autre famille d'antibiotiques, les glycopeptides, ont été caractérisés. Les souches porteuses d'un ensemble de gènes qui confèrent la résistance à cette famille d'antibiotiques ont été responsables d'épidémies parfois dramatiques dans certains hôpitaux américains. La famille des glycopeptides comporte à la fois la vancomycine et la teicoplanine, prescrites en médecine humaine dans certaines infections graves, et l'avoparcine utilisée comme promoteur de croissance chez de nombreuses espèces animales. Or, quand une bactérie est résistante à l'avoparcine, elle l'est aussi à la vancomycine.

En Europe, des quantités notables d'avoparcine sont utilisées dans les élevages, de sorte que des bactéries résistantes sont sélectionnées, et éventuellement transmises à l'homme. Au contraire, aux États-Unis, l'avoparcine n'est pas utilisée comme promoteur de la croissance animale. Les infections humaines dues à des bactéries résistantes aux glycopeptides y sont 10 fois plus fréquentes qu'en Europe ; leur survenue n'est imputable qu'à l'utilisation de cette famille d'antibiotiques en médecine.

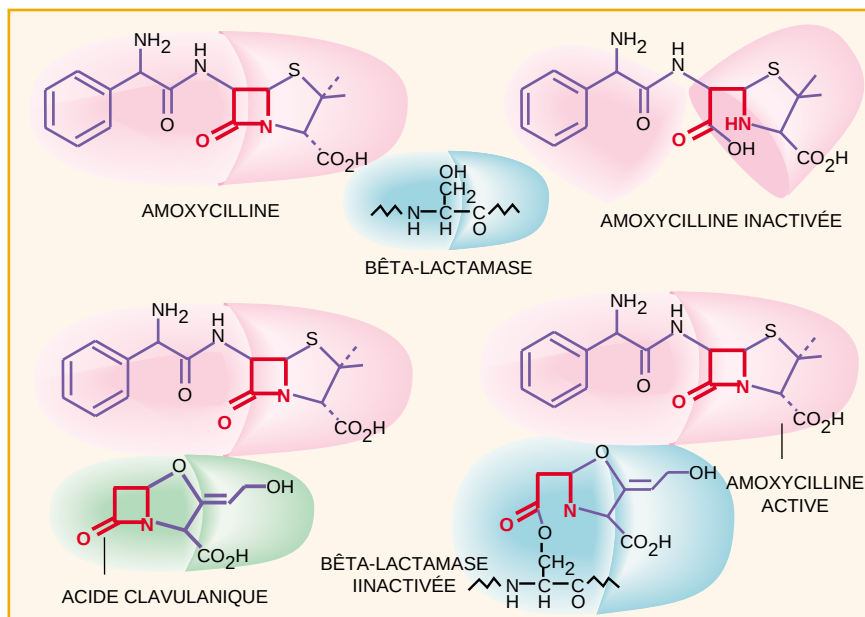
cine humaine. Toutefois, l'avoparcine est interdite dans l'alimentation des vaches laitières, en Europe, depuis 1995, et devrait l'être prochainement pour les porcs et les volailles.

La flore intestinale de volontaires sains contient beaucoup moins de bactéries résistantes quand ils absorbent une alimentation stérile que s'ils s'alimentent normalement. Cette expérience apporte un argument supplémentaire en faveur de l'origine alimentaire de nombreuses bactéries résistantes de la flore intestinale de l'homme. Les légumes, souvent consommés crus, apportent plus de bactéries résistantes que la viande, généralement cuite avant d'être consommée.

Heureusement, l'effet de barrière est efficace chez l'homme. Dans la plupart des cas, les bactéries résistantes transitent dans le tube digestif sans s'implanter durablement. Toutefois, des expériences réalisées à l'Institut Pasteur de Paris et à l'INRA ont montré que ce simple transit permet parfois le transfert des résistances à des bactéries sensibles de la flore normale, même si la bactérie en transit n'est pas de la même espèce que celles de la flore intestinale.

Les additifs utilisés dans l'alimentation animale jouent-ils un rôle dans l'apparition des phénomènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries qui infectent l'homme? Est-ce l'usage des antibiotiques dans l'alimentation animale ou en médecine humaine qui est responsable de la multiplication des résistances? Lequel de ces usages doit-on limiter? Le débat n'est pas clos. Les intérêts économiques sont considérables : ainsi, aux États-Unis, la consommation hospitalière de vancomycine est passée de 13 millions de dollars à 300 millions (65 à 1 500 millions de francs), entre 1982 et 1995.

L'ampleur des marchés ne contribue pas à la sérénité du débat. Toutes ces données soulignent l'importance du risque que représente l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques. Pour chaque traitement antibiotique, le médecin doit évaluer le bénéfice thérapeutique pour son patient et les risques que représente, pour la collectivité, la sélection de bactéries résistantes. Quelles sont les solutions envisageables? Sans doute pourrait-on réduire la durée des traitements antibiotiques, afin de diminuer les quantités prescrites et, par là même, les risques de sélectionner des bactéries résistantes ; on diminuerait



7. LA BÊTA-LACTAMASE est une enzyme bactérienne qui inactive certains antibiotiques, notamment l'amoxicilline. En administrant, en même temps que l'antibiotique, l'acide clavulanique, une molécule qui se fixe à la bêta-lactamase et l'inhibe, on l'empêche d'agir et l'amoxicilline libérée dans l'organisme reste efficace. C'est une des façons de déjouer les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques.

la «pression de sélection». Comme les durées minimales de traitement ne sont connues avec précision que pour un petit nombre d'infections, un vaste champ d'études cliniques est ouvert.

À l'hôpital, la gravité de la situation représentée par les infections nosocomiales à bactéries multirésistantes a conduit les autorités sanitaires à mettre en place des comités de lutte contre ces infections qui regroupent des médecins, des microbiologistes, des épidémiologistes, des hygiénistes et les services administratifs. Des règles d'hygiène élémentaires, par exemple un lavage soigneux des mains après chaque soin aux malades et l'isolement des malades porteurs de bactéries multirésistantes éviteraient la transmission de ces bactéries d'un patient à l'autre ; simples et efficaces, ces mesures sont toutefois contraignantes.

De surcroît, bien que de nouvelles molécules aient été mises sur le marché, aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été découverte au cours des 20 dernières années. Les laboratoires pharmaceutiques recherchent d'autres voies métaboliques indispensables à la multiplication des bactéries et qui seraient de nouvelles cibles thérapeutiques. Après avoir identifié ces cibles, ils pourraient concevoir des molécules qui les bloqueraient spécifiquement.

Depuis la découverte de la pénicilline, on a assisté à la prolifération de

bactéries qui résistent aux antibiotiques. Seule une action concertée entre les médecins, le personnel soignant, les vétérinaires, les agronomes, l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé parviendra à maîtriser l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques, et empêchera que les fléaux d'antan ne réapparaissent.

Antoine ANDREMONT dirige le Laboratoire de bactériologie du groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard – Université Paris VII. Denis CORPET dirige le Laboratoire sécurité et hygiène des aliments, à l'École nationale vétérinaire de Toulouse. Patrice COURVALIN dirige l'Unité des agents antibactériens et le Centre national de référence des antibiotiques de l'Institut Pasteur, à Paris.

D. CORPET, *Antibiotic Resistance from Food*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 318, pp. 1206-1207, 1988.

Stuart LEVY, *The Antibiotic Paradox : how Miracle Drugs are Destroying the Miracle*, Plenum Press, 1992.

A. ANDREMONT et D. CORPET, *Colonisation intestinale par les bactéries résistant aux antibiotiques*, in *Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Maladies infectieuses*, Elsevier, Paris, 800-1-A-10, 5 pp., 1996.

P. COURVALIN, *Evasion of Antibiotic Action by Bacteria*, in *J. Antimicrob. Chemother*, vol 37, pp. 855-869, 1996.

Poussières atmosphériques et pluies acides

LARS HEDIN • GENE LIKENS

Pourquoi les pluies restent-elles acides alors que les réglementations ont conduit à des réductions considérables des pollutions industrielles ? Les poussières atmosphériques semblent être en cause.

● ÉMISSIONS ACIDES

● POUSSIÈRES

● PARTICULES NEUTRES ET GOUTTELETTES DES NUAGES

LA NEUTRALISATION RÉDUIT L'ACIDITÉ DES PRÉCIPITATIONS

