

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

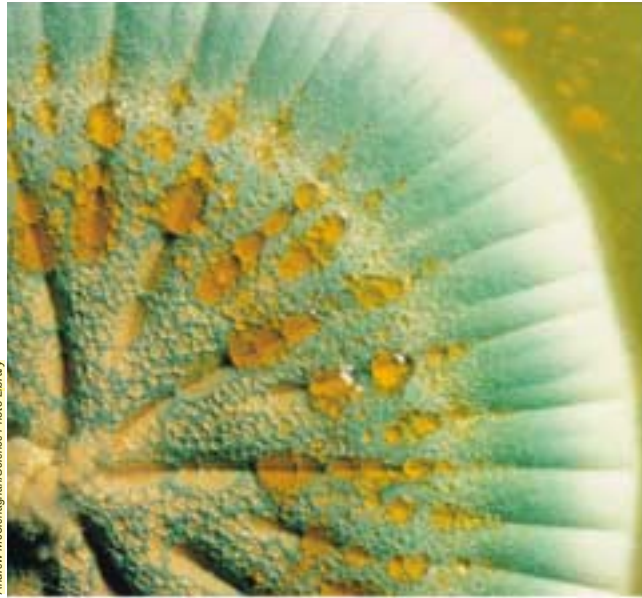
Si la plupart des infections nosocomiales sont traitées par les antibiotiques, un petit nombre sont dues à des bactéries qui résistent à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles sont d'autant plus graves qu'elles atteignent des patients dont les défenses immunitaires sont amoindries par la maladie qui 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-



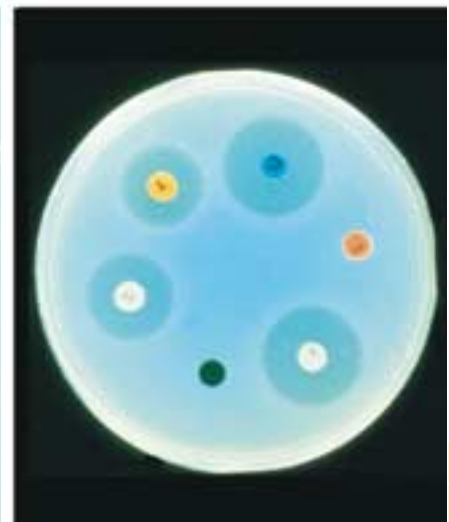
Andrew McClellan/Science Photo Library



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.