

Les infections nosocomiales

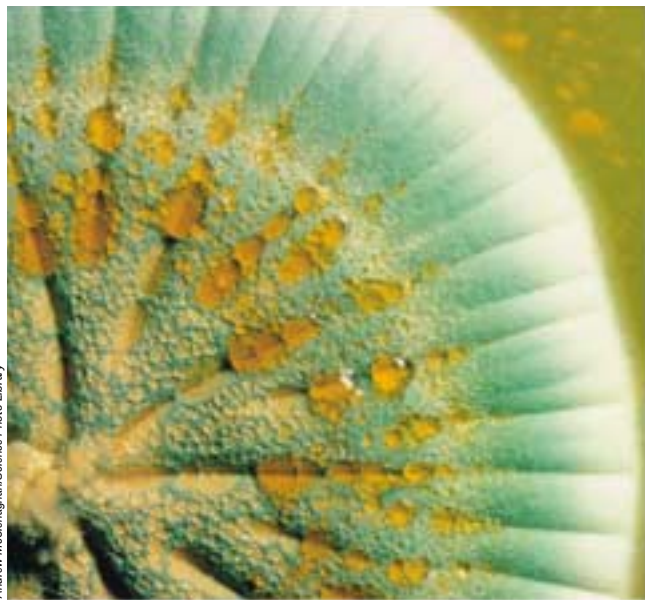
Si la plupart des infections nosocomiales sont traitées par les antibiotiques, un petit nombre sont dues à des bactéries qui résistent à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles sont d'autant plus graves qu'elles atteignent des patients dont les défenses immunitaires sont amoindries par la maladie qui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



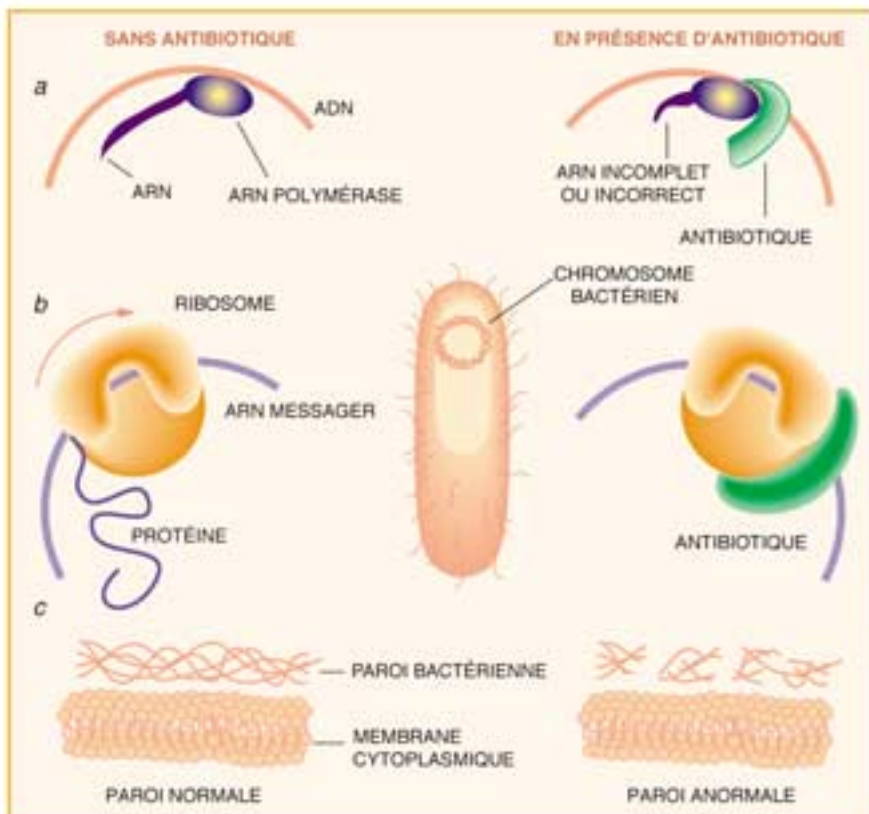
Institut Pasteur



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