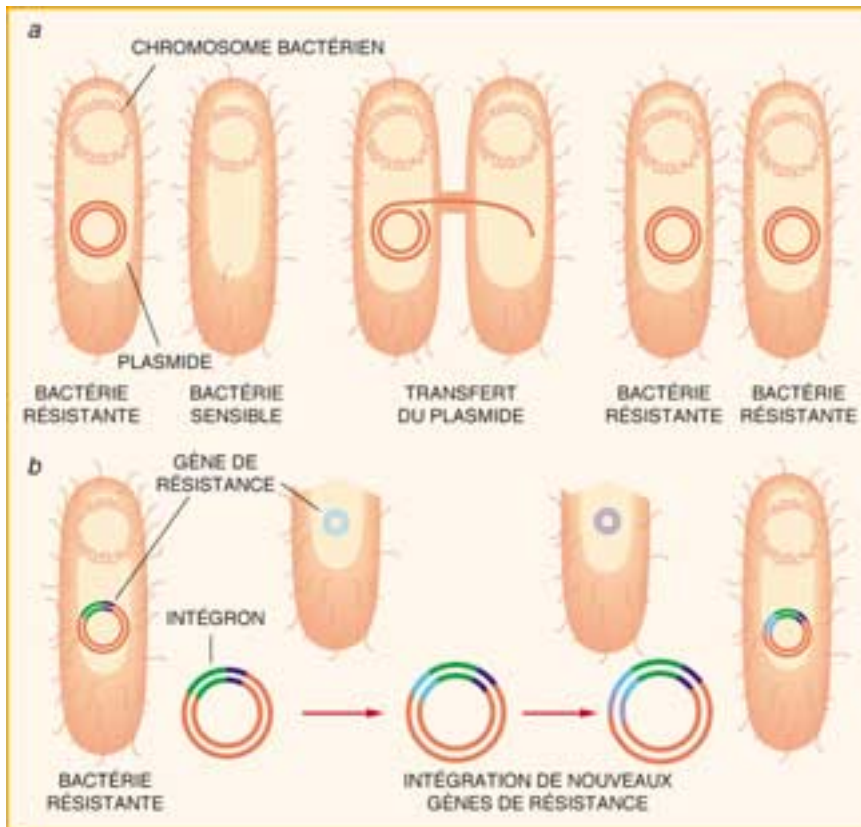




4. LE TRANSFERT DE PLASMIDE est l'un des mécanismes de dissémination des résistances aux antibiotiques. Lorsque deux bactéries sont en contact, le plasmide contenu dans l'une des bactéries se duplique et la deuxième bactérie en reçoit une copie (a). Le plasmide contient parfois un intégron, un groupe 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'autodétruiraient. 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.

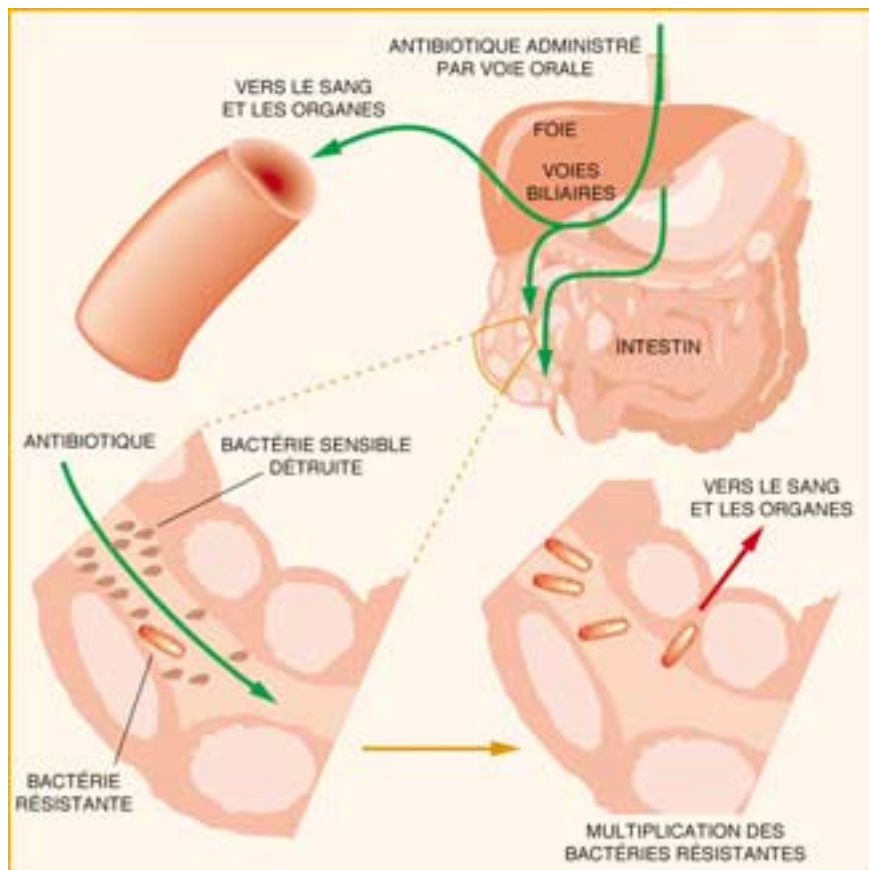
Les espèces bactériennes les plus abondantes de la flore intestinale jouent un rôle physiologique important : elles maintiennent l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre, de l'écosystème microbien du tube digestif en empêchant de nouvelles espèces de s'implanter durablement. Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau, 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.