

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.

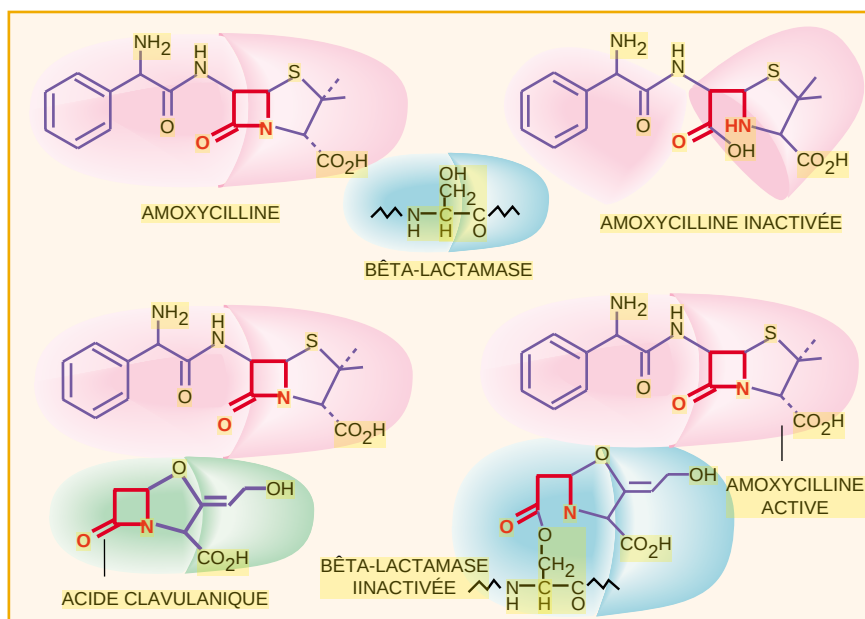
cine humaine. Toutefois, l'avoparcine est interdite dans l'alimentation des vaches laitières, en Europe, depuis 1995, et devrait l'être prochainement pour les porcs et les volailles.

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.