

Résistance aux antibiotiques

Dossier réalisé en collaboration avec le Pr Laurent Gutmann, Service de microbiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité 872 Inserm/UPMC/Université Paris Descartes - Mai 2013.

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20ème siècle. Hélas, leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes et conduisent à la mise en place de diverses stratégies pour éviter les situations d'impasses thérapeutiques.

Les antibiotiques, la révolution médicale du 20ème siècle

© Inserm / P. Latron

Tubes d'échantillons, prélèvement de patients et boîtes antibiogramme sur paillasse.

Les antibiotiques sont des molécules naturellement synthétisées par des microorganismes pour lutter contre des bactéries concurrentes de leur environnement. Il existe aujourd'hui **plusieurs familles d'antibiotiques composées de molécules naturelles, semi-synthétiques ou de synthèse, qui s'attaquent spécifiquement à une bactérie ou un groupe de bactéries.** Certains antibiotiques vont agir sur des bactéries comme *Escherichia Coli* dans les voies digestives et urinaires, d'autres sur les pneumocoques ou sur *Haemophilus influenzae* dans les voies respiratoires, d'autres encore sur les staphylocoques ou les streptocoques présents au niveau de la peau ou de la sphère ORL.



Les antibiotiques, spécifiques des bactéries

Les antibiotiques **ne sont efficaces que sur les bactéries et n'ont aucun effet sur les champignons et les virus.** Ils bloquent la croissance des bactéries en inhibant la synthèse de leur paroi, de leur matériel génétique (ADN ou ARN), de protéines qui leur sont essentielles, ou encore en bloquant certaines voies de leur métabolisme. Pour cela, ils se fixent sur des cibles spécifiques.

Largement utilisés depuis la seconde guerre mondiale, les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses comme la tuberculose ou la peste au cours du 20ème siècle.

L'antibiorésistance, le revers de la médaille

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur **utilisation massive et répétée en santé humaine et animale** (voir encadré). Ce phénomène a généré **une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques.** On parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistances. La **mauvaise utilisation des antibiotiques**, passant par des traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés, est également pointée du doigt.

Ponctuelles au départ, **ces résistances sont devenues massives et préoccupantes.** Certaines souches sont **multirésistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques.** D'autres sont même devenues **toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à**

tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est heureusement encore rare, mais le phénomène est en augmentation. Il place les médecins dans une **impasse thérapeutique** : dans ce type de situation, ils ne disposent plus d'aucune solution pour lutter contre l'infection.

Les animaux sont aussi des gros consommateurs d'antibiotiques

D'après l'OMS, **au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux**. Aux Etats-Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance, une pratique interdite en Europe depuis 2006. Or, comme chez l'Homme, la surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire.



© Inserm / P. Latron

Interprétation de test.

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital

, où environ la moitié des antibiotiques consommés par l'Homme en France est utilisée.

Il n'en reste pas moins que **des résistances surviennent aussi en ville, au détour d'antibiothérapies « apparemment anodines »** : sous la pression d'un banal traitement antibiotique par voie orale, une espèce bactérienne de la flore intestinale peut développer un mécanisme de résistance. La molécule va alors détruire la flore associée et laisser le champ libre à la bactérie résistante pour se développer. Le transfert par voie manuportée de ces bactéries résistantes devient ainsi plus facile, conduisant à leur diffusion de manière plus ou moins rapide, selon le niveau d'hygiène de la population.

Les BMR sous haute surveillance

En raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections dont elles sont responsables et de leur capacité à se diffuser, **les bactéries multirésistantes (BMR) font l'objet d'un programme de surveillance et de prévention** depuis le milieu des années 1990. L'Institut de veille sanitaire (InVS) coordonne notamment depuis 2002, une surveillance nationale des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de béta-lactamases à spectre étendu (BLSE) dans les établissements de santé.

De la résistance naturelle à la résistance acquise

La résistance aux antibiotiques peut s'exprimer au travers de **plusieurs mécanismes** : production d'une enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique ou encore, imperméabilisation de la membrane de la bactérie.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. On parle de résistance innée. Leur patrimoine génétique les rend insensibles à un certain nombre d'agents. C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou encore de *Pseudomonas aeruginosae* face à l'ampicilline.

Plus préoccupant, le phénomène de **résistance acquise** entraîne l'**apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques** auxquels la bactérie était auparavant sensible. Ces résistances peuvent survenir via une **mutation génétique** affectant le chromosome de la bactérie, permettant à cette dernière de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Elles peuvent aussi être liées à l'**acquisition de matériel génétique (plasmide) porteur d'un**

ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie. Les résistances chromosomiques ne concernent en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises.

L'antibiorésistance en chiffres

Certaines résistances posent plus spécifiquement problème à l'hôpital. C'est par exemple le cas pour les souches de ***Staphylococcus aureus*** résistantes à la méticilline (SARM), responsables d'infections diverses, pulmonaires et osseuses, ainsi que de septicémies, en particulier dans les unités plus sensibles (soins intensifs). Toutefois, des mesures spécifiques ont permis de réduire ces résistances en France (33 % en 2001, 21 % en 2010).

Pseudomonas aeruginosa, responsable de nombreuses infections nosocomiales, présente plus de 20 % de résistance aux carbapénèmes. Certaines souches toto-résistantes sont notamment retrouvées chez les patients atteints de mucoviscidose.

Acinetobacter baumannii est également redoutée à l'hôpital. La part des infections nosocomiales liées à cette bactérie résistante à l'imipénème est passée de 2 ou 3 % en 2008 à 11,1 % en 2011. Le phénomène est d'autant plus préoccupant que la persistance de cette bactérie dans l'environnement est impressionnante et qu'elle se développe préférentiellement chez des malades immunodéprimés et vulnérables.

En dehors des hôpitaux, on rencontre d'autres problèmes comme celui du **pneumocoque** résistant à la pénicilline, retrouvé dans de nombreuses infections ORL. Cette résistance, quasiment nulle il y a vingt ans, a atteint un pic à 48 % en 2002. Aujourd'hui, elle concerne 27 % des souches.

Le cas le plus préoccupant, en ville comme à l'hôpital, est celui des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). Leur fréquence est en augmentation constante depuis dix ans dans certaines espèces comme ***Escherichia coli*** ou ***Klebsiella pneumoniae*** qui sont devenues résistantes aux céphalosporines de troisième génération. A titre d'exemple, *E. Coli* responsable de nombreuses infections urinaires, est devenue très tôt résistante à l'amoxicilline. Cet antibiotique qui n'est donc plus utilisé en première intention a été remplacé par les céphalosporines de 2ème puis de 3ème génération (C3G). Aujourd'hui, en ville, 7 % des souches sont devenues résistantes à ces C3G. Les médecins doivent alors utiliser des antibiotiques « de réserve » : les carbapénèmes. Mais là encore, l'utilisation massive de ces derniers peut entraîner l'apparition de souches résistantes, plaçant les médecins en situation d'impasse thérapeutique. Ce phénomène est heureusement rare en France : sont concernées 0,03 % des souches pour l'espèce *E. Coli* (en 2010) et 0,16 % pour *K. pneumoniae*. En comparaison, cette proportion est bien plus élevée dans des pays tels que la Grèce (44 %) ou Chypre (17 %).

Un phénomène mondial

© Inserm / P. Latron

Enregistrement d'échantillons de patients sur feuille de suivi pour une recherche bactériologie.

Ces phénomènes de résistance surviennent dans tous les pays du monde et sont particulièrement importants dans les pays où les niveaux d'hygiène sont faibles. **Il existe un véritable gradient**



nord-sud, avec des taux plus faibles dans les pays du Nord. La proportion de SARM varie par exemple de moins de 1 % en Norvège et Suède, à plus de 25 % dans le sud de l'Europe (Espagne, Italie, Grèce, Portugal...). Ces différences résultent notamment de stratégies de prévention de la transmission et de l'importation de bactéries résistantes, ainsi que de stratégies de maîtrise de la consommation d'antibiotiques plus ou moins précoces et strictes.

Les rapatriés sous contrôle sanitaire

Compte tenu du **risque d'importation de bactéries multi ou toto-résistantes**, une circulaire du Haut conseil de la santé publique datant de 2010 a fixé de nouvelles **règles d'accueil pour les patients rapatriés de l'étranger à l'hôpital**. Ils font l'objet d'une procédure systématique de dépistage, puis de prise en charge et d'isolement si nécessaire.

Une lutte sans fin

La propagation des bactéries multirésistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition de résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter. Il convient plutôt **de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles**. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains en sortant des toilettes restent fondamentales pour éviter la diffusion d'entérobactéries résistantes.

Réduire la consommation d'antibiotiques

Il est nécessaire de **réduire la consommation d'antibiotiques pour baisser la pression de sélection qui pèse sur les bactéries**. Grâce aux plans de rationalisation des prescriptions et aux campagnes de sensibilisation destinées au grand public, la consommation de ces médicaments a chuté de 16 % entre 2000 et 2009. La France reste cependant parmi les plus gros utilisateurs, et la consommation est légèrement repartie à la hausse depuis 2009.

Dans ce contexte, il est important que les médecins puissent **distinguer les infections virales des infections bactériennes** : si l'infection est virale, l'antibiotique est inutile. Des tests de dépistage rapide existent pour les angines. Malheureusement, ils sont encore sous-utilisés en France.

Nouveaux antibiotiques

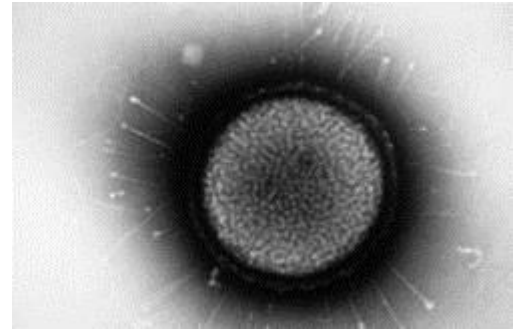
De nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour lutter contre les bactéries multirésistantes. Mais les incitations publiques à une moindre consommation ont découragé les laboratoires pharmaceutiques d'investir dans cette voie de recherche et l'arrivée de nouveaux antibiotiques a fait cruellement défaut au cours des dernières années. C'est pourquoi l'Innovative Medicines Initiative (programme européen) a lancé en mai 2012 « **New Drugs 4 Bad Bugs** », un programme de recherche disposant de 223 millions d'euros pour le développement de nouveaux médicaments. L'objectif est d'accélérer le développement clinique d'antibiotiques pour les bactéries résistantes prioritaires, notamment les entérobactéries.

L'activité reprend progressivement dans ce domaine : une **céphalosporine de cinquième génération**, la ceftaroline, efficace contre les *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les bactéries Gram positif, est par exemple d'arriver sur le marché européen en août 2012.

Autres voies thérapeutiques

© Inserm / Lydia Lapchine

Bactériophages. Les bactériophages (ou phages) sont des virus n'infectant que les bactéries, une guerre des microbes en quelque sorte. On les voit ici à l'assaut d'une bactérie de l'eau.



Des chercheurs tentent **d'inhiber l'action des enzymes bêta-lactamases** produites par certaines bactéries, qui les rendent résistantes aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (comme les céphalosporines de 3ème et de 4ème génération). Un tel inhibiteur est actuellement en cours de développement.

D'autres équipes tentent de développer des **thérapies « antivirulence »**. L'objectif n'est plus de tuer la bactérie responsable de l'infection, mais de bloquer les systèmes qui la rendent pathogène pour l'Homme. Des antitoxines dirigées contre certaines toxines bactériennes sont à l'étude, ainsi qu'une molécule permettant de bloquer la cible du mécanisme de virulence du méningocoque. Toutefois, l'utilisation de ces produits est encore en phase expérimentale.

La **phagothérapie** est une autre voie intéressante, mais dans laquelle tout reste à faire. Elle consiste à éliminer les bactéries grâce à des phages. Ces derniers sont des virus qui infectent spécifiquement certaines bactéries, s'y reproduisent puis les détruisent en libérant les nouveaux phages produits. Cette spécificité permet d'éliminer les bactéries pathogènes sans affecter les autres, contrairement aux antibiotiques à spectre large qui sont couramment utilisés. Le développement industriel de cocktails de phages, préparés à l'avance ou « sur-mesure » pour lutter contre une bactérie spécifique, paraît complexe. Néanmoins, un essai visant à évaluer cette stratégie dans le traitement des infections cutanées provoquées par les bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients brûlés a été lancé en juin 2013.

Pour aller plus loin

Communiqués de presse

- [Tuberculose : les origines de souches multi-résistantes aux antibiotiques dévoilées \(19 janvier 2015\)](#)
- [Un ver plat « immortel » ouvre une voie inédite contre les bactéries \(11 septembre 2014\)](#)
- [Découverte d'une nouvelle cible thérapeutique chez E. coli \(12 juillet 2013\)](#)
- [COMBACTE : Un nouveau pas dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques \(21 février 2013\)](#)
- [Mise au point de deux tests de diagnostic rapide de résistance aux antibiotiques \(11 octobre 2012\)](#)
- [Tuberculose : une enzyme clé dans la résistance du germe aux antibiotiques \(23 mars 2010\)](#)
- [Comment évaluer un programme de santé publique ? L'exemple du plan Antibiotiques 2002-2007 en France \(02 juin 2009\)](#)
- [Multirésistance aux antibiotiques : pourquoi les bactéries sont si efficaces \(19 mai 2009\)](#)
- [Découverte d'une nouvelle stratégie de résistance aux antibiotiques \(05 mars 2009\)](#)

Actualités

- [Une personne sur deux rapporte des bactéries multi-résistantes après un voyage en zone tropicale \(09 septembre 2015\)](#)

- [La phagothérapie fait ses preuves contre la pneumonie \(13 avril 2015\)](#)
- [Réduire le transfert de gènes entre les bactéries pourrait diminuer les cas de virulence ou de résistance aux antibiotiques \(9 septembre 2014\)](#)
- Résistances aux antibiotiques, la course contre la montre – Science & Santé n°12, pp 4-5, janvier/février 2013. [Télécharger le magazine](#)
- [Ces bactéries multirésistantes qui sèment l'inquiétude \(31 août 2011\)](#)

Sites

- [Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale \(avril 2014\)](#)
- [Résistance aux anti-infectieux - Institut de veille sanitaire \(InVS\)](#)
- [Bien utiliser les antibiotiques - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\)](#)
- [Dossier « Antibiotiques » - Ministère des Affaires sociales et de la Santé](#)

Vidéos

© Inserm/Universcience/CNDP/Picta productions 2013

POM Bio à croquer - Bactéries et Infections

- [L'aventure des Sépas : les antibiotiques](#) - Extrait d'une série d'animations coproduite par Universcience, XD productions, Tralalère, en partenariat avec le CNES, l'Inserm et l'Inria.
- [La résistance aux antibiotiques : une maladie émergente](#) - Institut Pasteur et Sup'Biotec