

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La France est l'un des pays qui consomme le plus d'antibiotiques. Cette surconsommation, bien souvent irraisonnée, à la fois médicale (600 à 700 t par an) et vétérinaire (plus de 1000 t, d'après un rapport de l'AFFSA), s'est traduite par l'apparition, de plus en plus fréquente, de souches bactériennes résistantes, constituant une menace majeure pour la santé publique et nécessitant la recherche de nouveaux antibiotiques. La France détient aussi un des taux de résistance aux antibiotiques parmi les plus élevés d'Europe : 36 % des pneumocoques sont résistants à la pénicilline et 41 % aux macrolides, d'après un rapport de l'EARSS en 2005.

L'exemple des staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) illustre bien ce phénomène. Cette bactérie responsable de nombreuses infections sévères (principalement des infections cutanées et des muqueuses pouvant aller jusqu'à la septicémie) s'est adaptée successivement aux différents antibiotiques. Ainsi, dès 1943 des souches résistantes à la pénicilline sont apparues ; ces souches sécrétaient des β -lactamases responsables de la résistance vis-à-vis de certains antibiotiques de la famille des β -lactamines, une large classe d'antibiotiques qui comprend les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes. La méthicilline est alors devenue le traitement de référence pour ces infections jusqu'à ce qu'apparaissent à nouveau dans les années 80 des résistances à cet antibiotique. L'utilisation de la vancomycine s'est alors répandue ce qui a également conduit à l'apparition graduelle de souches résistantes à cet antibiotique.

Sur le plan biochimique, les bactéries se défendent contre l'action des antibiotiques par l'un des mécanismes suivants :

- En empêchant leur pénétration, par dysfonctionnement d'une porine (ex : diminution du diamètre),
- En produisant des enzymes capables de les inactiver (ex. : β -lactamases).
- En modifiant la structure de leurs cibles, ce qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour ces dernières.
- En refoulant les antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes.

Cette acquisition d'une résistance à un antibiotique donné peut avoir plusieurs origines :

- Pression de sélection : résultant le plus souvent d'une erreur de diagnostic et d'une mauvaise prescription médicale, permettant à la bactérie responsable de l'infection de se développer au détriment des autres qui sont éliminées. En France, on estime que 50 % des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées car prescrites dans le cadre d'infections virales (grippe par exemple).
- Mutation : ce phénomène concerne soit un gène codant une cible d'un antibiotique donné, soit un promoteur ou un gène régulateur, conduisant alors à l'apparition aléatoire de bactéries résistantes à cet antibiotique. Deux exemples bien connus du premier cas sont ceux concernant les mutations du gène *gyrA* (codant la sous-unité A de l'ADN gyrase) et du gène *parC* (codant la sous-unité C de la topo-isomérase IV) pour la résistance aux quinolones. Ce phénomène est lié à la pression de sélection due à l'antibiotique sur les bactéries ; la fréquence d'apparition de ces bactéries résistantes étant toutefois assez faible (une sur un à dix millions de bactéries) et nécessite donc une grande quantité de bactéries pathogènes au niveau de l'infection.
- Transmission : elle se produit soit par transduction (échange indirect de matériel génétique à l'aide d'un vecteur, en général un bactériophage), soit par conjugaison (échange direct de plasmide entre deux bactéries phylogénétiquement proches).

Au fur et à mesure de l'utilisation intensive des antibiotiques, des résistances multiples sont apparues avec des bactéries dites multi-résistantes dont l'impact sanitaire est catastrophique. En particulier, elles sont à l'origine des maladies nosocomiales (contractée lors d'une hospitalisation) dues

à des infections provoquées par des souches de staphylocoques dorés, impossible à traiter à l'aide des antibiotiques.

Heureusement, il existe des alternatives ou, mieux, des actions complémentaires à l'antibiothérapie et qui retiennent actuellement l'attention des chercheurs et des industriels :

- La phagothérapie, consiste à utiliser un virus bactérien (bactériophage) pour tuer une bactérie. Les phages sont très spécifiques ce qui permet de ne s'attaquer qu'à la bactérie pathogène sans toucher aux « bonnes » bactéries, à l'opposé des antibiotiques dits de large spectre qui éliminent les bactéries sans discrimination. Cette thérapeutique, en partie oubliée depuis longtemps (surtout en France), est toujours utilisée dans les pays d'Europe de l'Est (Pologne, Russie) mais devrait être une solution d'avenir face aux nombreux problèmes posés par la sur-utilisation des antibiotiques (se reporter à l'ouvrage récent du Dr Dublanquet). Les obstacles majeurs au développement de la phagothérapie sont le non investissement de l'industrie pharmaceutique dans la mesure où les phages sont des entités difficilement brevetables et où les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne sont pas adaptées ; un cadrage spécifique classant les phages comme vaccins donc modifiables afin de les adapter en fonction des bactéries à éliminer sans devoir repasser à chaque fois par une AMM.
- Une autre piste prometteuse est la recherche de molécules inhibitrices des facteurs de virulence des bactéries pathogènes.
- La vaccination, en renforçant la réponse immune de l'hôte, constitue un moyen de lutter contre les infections bactériennes.
- Chez les Vertébrés et l'Homme, les peptides antimicrobiens sécrétés dans le sang lors d'une infection bactérienne ou dans la sueur jouent un rôle clé dans les mécanismes immunitaires innés. Ces peptides agissent sur les bactéries en perméabilisant leur membrane par création de pores à la manière de certains détergents. Ce mécanisme d'action très rapide et indépendant de l'interaction avec une cible moléculaire unique, pourrait être développé et devrait limiter l'apparition de phénomènes de résistance.

L'augmentation du risque d'antibiorésistance est prise très au sérieux par les autorités sanitaires internationales qui multiplient les alertes. Entre 2000 et 2010, la consommation totale d'antibiotique a diminué de 16% grâce à une campagne menée par l'assurance maladie : « les antibiotiques, c'est pas automatique » suivie d'une deuxième campagne en 2013, intitulée « les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts » mais moins efficaces que la précédente ; aussi la France reste l'un des plus gros consommateurs en Europe.

Dans le domaine vétérinaire, l'arsenal analytique s'est amélioré et les dispositifs de contrôles se font régulièrement aussi bien dans les élevages que dans les usines de transformation des aliments, et des limites maximales de résidus (LMR) d'antibiotiques dans les denrées sont fixées par la réglementation de l'Union européenne. En 2003, l'OMS a recommandé aux éleveurs de ne plus utiliser les antibiotiques comme facteur de croissance dans leurs élevages.

Afin de lutter contre l'antibiorésistance les spécialistes rappellent une série de conseils simples de nature à préserver l'efficacité des antibiotiques encore utilisés : diminuer leur prescription et la réserver aux patients auxquels ils sont indispensables, respecter scrupuleusement le dosage et les heures de prise, poursuivre le traitement jusqu'à son terme même si l'on se sent mieux, privilégier les mesures d'hygiène pour limiter les infections bactériennes et se faire vacciner. Le recours aux médecines douces ou naturelles peut aider à renforcer les défenses de notre organisme.