

**De résistance en résistance, les bactéries s'adaptent sans cesse sous la pression de sélection des nouvelles molécules destinées à les tuer. Comment lutter contre ce phénomène qui gagne du terrain chaque jour ?**

Par **Laetitia Becq-Giraudon** Photos **Sébastien Laval**

# Une lutte sans fin

**D**e toutes les découvertes médicales effectuées au cours du xx<sup>e</sup> siècle, celle des antibiotiques est certainement l'une des plus importantes dans la mesure où elle a permis de faire reculer de façon très nette le taux de mortalité, en permettant de guérir certaines maladies infectieuses.

Les antibiotiques sont des agents anti-infectieux qui agissent exclusivement et spécifiquement contre les bactéries. Ils n'ont aucun effet contre les virus. Le premier connu, fruit d'une heureuse découverte de Sir Alexander Fleming, fut la pénicilline, substance naturelle issue d'une moisissure nommée *Penicillium notatum*. Il montre, un peu par hasard, que cette moisissure, se développant naturellement sur des fruits ou des fromages, empêche la prolifération du bacille

de la diphtérie et de celui du charbon. Plus tard, en 1939, le Français René Dubos découvre qu'une bactérie appelée *Bacillus brevis* est capable de produire une substance empêchant la multiplication de certaines autres bactéries. Puis la streptomycine a été découverte en 1952. *«Les antibiotiques mis au point par la suite seront généralement de nature synthétique, précise le professeur France Roblot, praticien hospitalier dans le service de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales du CHU de Poitiers. Aujourd'hui, la plupart des molécules anti-infectieuses sont des dérivés semi-synthétiques préparés par des modifications chimiques de produits de base naturels. En 2004, une nouvelle classe thérapeutique est apparue, celle du linézolide, composé chimique à la structure originale, actif contre les germes à gram positif, mais c'est exceptionnel. Dans 99 % des cas, le nouveau composé appartient à une classe déjà existante.»*

Chaque antibiotique peut se définir par son spectre d'activité, c'est-à-dire les espèces sur lesquelles il est susceptible d'être actif *in vivo*. Ainsi, il est usuel de séparer les antibiotiques à large spectre (agissant sur les bactéries dites à gram positif et négatif) de ceux ayant un spectre étroit (limité aux bactéries à gram positif ou à gram négatif), voire très étroit (comme l'acide fusidique, antituberculeux relativement récent). L'action des antibiotiques sur les bactéries peut se situer à plusieurs niveaux : au niveau du noyau, au niveau des ribosomes et donc de la synthèse des protéines ou au niveau de la paroi qui entoure ces micro-organismes. Ces différents modes d'action peuvent eux aussi donner lieu à un classement des antibiotiques. Le spectre d'activité des antibiotiques dépend de la résistance naturelle, innée, des souches sauvages originelles. Ainsi, diverses modifications génétiques peuvent entraîner des résistances acquises qui ne permettent pas toujours de prédire la sensibilité d'un germe donné vis-à-vis de l'antibiotique. *«Chaque fois*



**France Roblot,**  
professeur,  
praticien hospitalier  
dans le service de  
médecine interne  
et maladies  
infectieuses et  
tropicales du CHU  
de Poitiers.



que l'on met en circulation sur le marché un nouvel antibiotique, on voit émerger des phénomènes de résistance dans les souches bactériennes existantes, ajoute France Roblot. La nature s'adapte. Sous la pression des antibiotiques censés les détruire, les bactéries ne cessent d'évoluer et d'imaginer des parades afin de se dérober à leur action. Le grand pouvoir d'adaptation des bactéries se manifeste par leur capacité à acquérir de nouvelles propriétés, soit par modification de leur propre génome, soit par gain d'information génétique nouvelle. Par exemple, la paroi bactérienne peut devenir imperméable au médicament grâce à une pompe spécifiquement capable de chasser l'antibiotique.» Les premières résistances sont apparues chez le pneumocoque, responsable d'infections pulmonaires et d'otites moyennes, devenu résistant à la pénicilline G ainsi qu'à l'érythromycine. Ces deux résistances sont associées dans 70 % des cas. Ce phénomène de résistance à l'ampleur grandissante est inquiétant. Diminuer la pression de sélection sur les souches de bactéries résistantes devient un enjeu de santé publique, surtout

lorsque l'on sait que les Français sont les plus gros consommateurs au monde d'antibiotiques. «En fait, note France Roblot, il est très important de respecter le schéma thérapeutique prescrit. Les posologies optimales doivent être respectées pour atteindre l'efficacité recherchée et il ne faut ni abrégé ni prolonger inutilement un traitement antibiotique. Pour lutter contre la transmission des souches résistantes et ralentir la montée des résistances, des mesures d'hygiène (tel le lavage des mains) et d'isolement sont essentielles.»

Il y a quelques années encore la résistance était rencontrée presque exclusivement à l'hôpital, désormais, elle est fréquemment observée en pratique de ville. Le bacille de la tuberculose a ainsi développé, en dehors de l'hôpital, des résistances aux antibiotiques de référence (isoniazide et rifampicine). L'homme dominait jusqu'à présent les microbes, aujourd'hui son avance se réduit. Les chercheurs réagissent en inventant de nouvelles armes antibiotiques auxquelles les bactéries s'adaptent à nouveau en développant de nouvelles résistances. Et ainsi de suite. ■

Dans le cadre de l'exposition **Microbes en questions**, France Roblot donnera une conférence à l'Espace Mendès France sur le thème «**Les antibiotiques : où en sommes-nous en 2007**», le 30 janvier à 20h30.

## Un automatisme à éliminer d'urgence

**A** l'automne 2000, l'Organisation mondiale de la santé lance un cri d'alarme concernant l'utilisation des antibiotiques dans les pays industrialisés et observe que sans réaction à court terme, de nombreuses maladies ne pourraient plus être correctement soignées par ces médicaments. C'est le cas par exemple des pneumonies : il y a aujourd'hui une résistance très forte du pneumocoque (le germe responsable) aux antibiotiques pourtant conçus pour lutter spécialement contre cette bactérie. «Partant de ce constat, le gouvernement a décidé que l'utilisation des antibiotiques ou tout au moins leur utilisation à mauvais escient devait diminuer, affirme Marie-Laure Gatelier, chargée de communication à la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de la Vienne. De nombreuses études montrent qu'il y a un parallèle parfait entre la consommation d'antibiotiques et le taux de résistance. Aussi, sachant que

Marie-Laure Gatelier, chargée de communication à la Caisse primaire d'assurance maladie de la Vienne.



Sebastien Laval

les Français sont les premiers consommateurs d'antibiotiques au monde, c'est un réel enjeu de santé publique. L'Etat s'est donné sept ans pour diminuer la consommation de 25 %.»

A compter de 2002, la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs sociaux (CNAMTS) a réalisé un travail sur plusieurs étapes. Une action a tout d'abord été entreprise médecin par médecin. Ceux-ci ont, dans un premier temps, été sensibilisés particulièrement sur le thème de l'angine, maladie virale type dans 80 % des cas environ et qui ne nécessite donc pas de traitement antibiotique systématique. Ils ont aujourd'hui à leur disposition un test gratuit permettant de vérifier si l'angine est bactérienne ou virale.

A côté de cela, tous les services médicaux ont entrepris des entretiens avec les gros prescripteurs d'antibiotiques, surtout chez les moins de six ans qui totalisent à eux seuls 25 % de la consommation totale. «C'est énorme, ajoute Marie-Laure Gatelier, surtout lorsque l'on sait que jusqu'à trois ans, la plupart des affections ORL sont d'origine virale et ne doivent donc pas être soignées par une antibiothérapie. Pourtant, les tout-petits sont surchargés en antibiotiques. La pression sur les prescripteurs à la fois des crèches, des divers accueils de la petite enfance et des parents est aussi responsable de cet état de fait.»

Parallèlement, depuis 2002, l'assurance maladie a travaillé sur le grand public afin non seulement d'éradiquer certaines idées reçues (les antibiotiques soignent les virus, évitent la contagion, font guérir plus vite...), mais aussi d'améliorer les connaissances. La campagne de sensibilisation a eu lieu à travers les différents médias que sont la télévision et les magazines. Chacun se souvient bien du slogan : «Les antibiotiques, c'est pas automatique.»

Les professionnels de la petite enfance ont été consultés sur ce thème à travers plus de 180 tables rondes. Un livre blanc de recommandations est né et, à sa suite, le guide d'accueil de l'enfant malade en structure collective (répertoire des maladies de l'enfant, durée, éviction et traitement éventuels) va être prochainement

distribué à toutes les directrices de crèche, indispensables ambassadrices auprès des parents de tout-petits.

En 2007, cela fera donc sept ans que le défi aura été lancé. Où en est la consommation d'antibiotiques en France ? Elle a décliné, mais n'a pas encore atteint l'objectif de 25 % de diminution. Dans la Vienne par exemple, au cours du premier hiver de sensibilisation du grand public (2002-



Sebastien Laval

2003), elle avait baissé de 17 % ; de 1 % seulement l'hiver suivant, et de 11 % pendant l'hiver 2004-2005. «Les médecins doivent impérativement utiliser en première intention les classes d'antibiotiques les plus anciennes (un guide des antibiotiques a été distribué dans la Vienne), souligne Marie-Laure Gatelier. En effet, afin de limiter au mieux la mise en place de résistances nouvelles, il est primordial de garder les nouvelles molécules pour le seul cas où les anciennes ne fonctionnent pas.»

Aujourd'hui, la consommation d'antibiotiques en France a diminué par rapport à l'an 2000 d'environ 13 % sur l'ensemble de la population. Ce taux atteint presque 15 % chez les 0-6 ans et 26 % chez les 6-15 ans. Même si cela représente 11,6 millions de traitements individuels évités, ce n'est pas encore suffisant. Les efforts restent à poursuivre, non seulement de la part des médecins, mais aussi de la part de chacun et chacune d'entre nous. **L. B.-G.**