
UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2014

THESE n°...

**LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX
ANTIBIOTIQUES :
APPARITION ET STRATEGIES DE LUTTE**

THESE D'EXERCICE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2014 à Limoges

par

Sophie ZIAI

Née le 10 août 1986 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien
Hospitalier.....-Président

Mme Sylvie DELEBASSÉE, Maître de conférences.....- Juge

Mme le Docteur Caroline BESSE.....- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2014

THESE n°...

**LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX
ANTIBIOTIQUES :
APPARITION ET STRATEGIES DE LUTTE**

THESE D'EXERCICE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2014 à Limoges

par

Sophie ZIAI

Née le 10 août 1986 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien
Hospitalier.....-Président

Mme Sylvie DELEBASSÉE, Maître de conférences.....- Juge

Mme le Docteur Caroline BESSE.....- Juge



DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude ETINFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie IMMUNOLOGIE	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne IMMUNOLOGIE	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
VIGNOLES Philippe INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sylvie ROGEZ, pour la qualité de son enseignement tout au long de mes études, et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos précieux conseils lors de la réalisation de ce travail.

A Mme Sylvie DELEBASSEE, pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de participer au jury de ma thèse, mais également pour votre enseignement lors de mon cursus en pharmacie et en pharmacie industrielle.

A Mme le Docteur Caroline BESSE, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et vous prie d'agréer toute ma gratitude.

Je dédie cette thèse :

A mes parents : Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Merci pour votre soutien sans faille et votre patience infinie.

A ma sœur et mon frère, Marie et David. Pour tous ces moments passés, votre soutien, vos conseils, mais aussi pour m'avoir donné trois merveilleux neveux, Baptiste, Alexandre et Maxime.

A mon beau-frère Fabien, et ma belle-sœur Mathilde que j'aurais très bien pu mettre dans la section frères et sœurs, car c'est comme tels que je les considère.

A ma tante Sajia, mon oncle Azim, mes cousins Myriam, Sarah, Romain, avec qui j'ai passé tellement de bons moments.

A tout le reste de ma famille.

Au Grand baz'arts, l'association qui m'a permis de découvrir la danse et de m'épanouir, et pour tous ces bons souvenirs avec les Ghaziyas. Acya, Aude, Brigitte, Clémence, Delphine, Denis, Dimitri, Habiba, Lucie, Miléna, Muriel, Naouel, Pauline et tous ceux que j'oublie, j'ai passé des moments inoubliables avec vous. Merci. Et bienvenue à Marie-Gaëlle.

Et enfin, le meilleur pour la fin, je dédie cette thèse à toi mon chéri, qui a réussi à me supporter ces dernières années, et j'espère bien d'autres années encore.

Droits d'auteur réservés.
Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement
personnelles est prohibée.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	9
<u>1. DE LA DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES A CELLE DE L'ANTIBIO-RESISTANCE</u>	10
1.1. INITIATION A LA BACTERIOLOGIE	11
1.2. L'HISTOIRE DE L'ANTIBIOTHERAPIE.....	25
1.3. LES DIFFERENTES MOLECULES UTILISEES ACTUELLEMENT	26
1.4. L'ANTIBIO-RESISTANCE	36
<u>2. LES MECANISMES GENERAUX DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES</u>	47
2.1. CONDITIONS D'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES.....	48
2.2. SUPPORT GENETIQUE DE LA RESISTANCE.....	48
2.3. LE PHENOMENE DE TOLERANCE AUX ANTIBIOTIQUES	56
2.4. MECANISMES BIOCHIMIQUES DE RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES	56
2.5. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES PAR DEVELOPPEMENT DE BIOFILMS	68
2.6. PERSISTANCE DES BACTERIES	68
2.7. LES MECANISMES DE RESISTANCES DECOUVERTS RECEMMENT.....	69
2.8. LA REPOSE SOS BACTERIENNE : UNE VOIE EFFICACE D'ACQUISITION DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ..	71
2.9. TABLEAUX DE SYNTHESSES :	74
<u>3. LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIO-RESISTANCE</u>	77
3.1. LES DIFFERENTES POLITIQUES EUROPEENNES, INTERNATIONALES, ET NATIONALES	78
3.2. REDUIRE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES	87
3.3. RECHERCHE DE NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	104
3.4. LA PHAGOTHERAPIE	119
3.5. DIMINUER LA PERSISTANCE DE L'ANTIBIOTIQUE DANS L'ENVIRONNEMENT	125
<u>CONCLUSION</u>	128
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	130

<u>ANNEXE</u>	<u>136</u>
<u>TABLE DES MATIERES</u>	<u>139</u>
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	<u>144</u>
<u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>146</u>

INTRODUCTION

Considérés comme une des révolutions médicales du XX^{ème} siècle, les antibiotiques ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes, et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée. Malheureusement, l'utilisation de ces molécules a rapidement été suivie par l'apparition d'une résistance bactérienne aux traitements. Ponctuelles au départ, ces résistances représentent maintenant une menace mondiale croissante de la santé publique. De plus en plus de souches bactériennes deviennent multi-résistantes, et placent alors les soignants dans une situation d'impasse thérapeutique.

Ce phénomène serait responsable de plusieurs dizaines de milliers de morts par an en Europe. Couplé au manque du développement de nouveaux antibiotiques, le risque que l'absence de solutions thérapeutiques face à une infection bactérienne puisse devenir une constante grandit de jour en jour. Il est donc devenu nécessaire de mettre en place des moyens afin de minimiser cette problématique.

La première partie de cette thèse est consacrée, après une initiation à la bactériologie, à l'aspect historique de la découverte des antibiotiques, ainsi qu'aux origines de l'antibio-résistance. Cette section décrit également les différents antibiotiques dont les professionnels de santé disposent actuellement. La deuxième partie aborde les différents mécanismes de résistances mis en jeu par les bactéries. Enfin la dernière partie détaille la situation actuelle concernant les différentes pistes existantes pour lutter contre cette problématique.

1. De la découverte des antibiotiques à celle de l'antibio-résistance

Un antibiotique est défini comme une substance d'origine synthétique ou naturelle inhibant (si bactériostatique) ou tuant (si bactéricide) les bactéries pathogènes à faible concentration, et possédant une toxicité spécifique vis-à-vis de celles-ci [1].

1.1. Initiation à la bactériologie

Afin de comprendre le fonctionnement d'un antibiotique, il est important de rappeler la structure des différentes bactéries et le mécanisme d'une infection bactérienne.

1.1.1. Généralités

Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire. La plupart des bactéries ont une taille de l'ordre de 1 à 10 μm . Il existe toutefois certaines espèces qui peuvent atteindre 500 μm (ex : certains spirochètes), et d'autres qui au contraire ne dépasseront pas 0,1 μm (ex : *Mycoplasma sp.*). Les bactéries ne sont visibles qu'au microscope. Outre le fait que les bactéries soient plus grandes que les virus, elles se différencient également de ceux-ci par le fait qu'elles effectuent leurs propres synthèses nécessaires à leur développement au contraire de ces derniers [2] [3] [4].

Il existe essentiellement trois formes de bactéries [2], résumées dans le tableau I :

Tableau I : principales formes de bactéries

Formes	Sphéroïdes ou coccoïdes	Bacille (« bâtonnets »)	Spiralées
Exemples	<i>Staphylococcus sp.</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Neisseria sp.</i>	<i>E. Coli</i> <i>Clostridium sp.</i>	<i>Treponema pallidum</i>

Il existe cependant d'autres formes de bactéries, comme le montre la figure 1 :

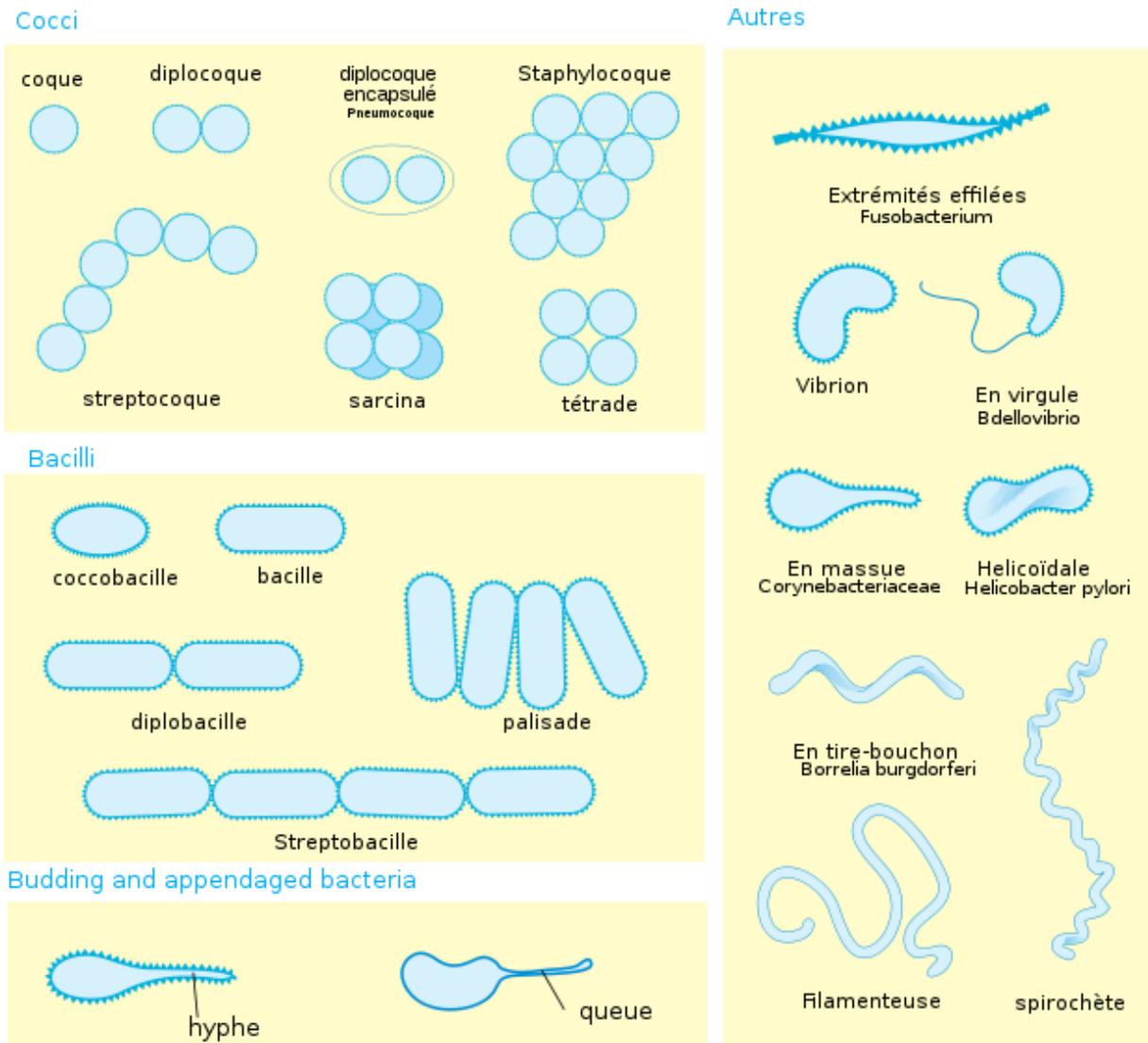


Figure 1 : différentes formes de bactéries [5]

Les bactéries sont constituées d'un certain nombre d'éléments toujours présents chez toutes les espèces bactériennes, et d'autres qui ne sont présents que dans quelques espèces. On qualifie les premiers « d'éléments obligatoires », et les seconds « d'éléments facultatifs » [2] [3] [4].

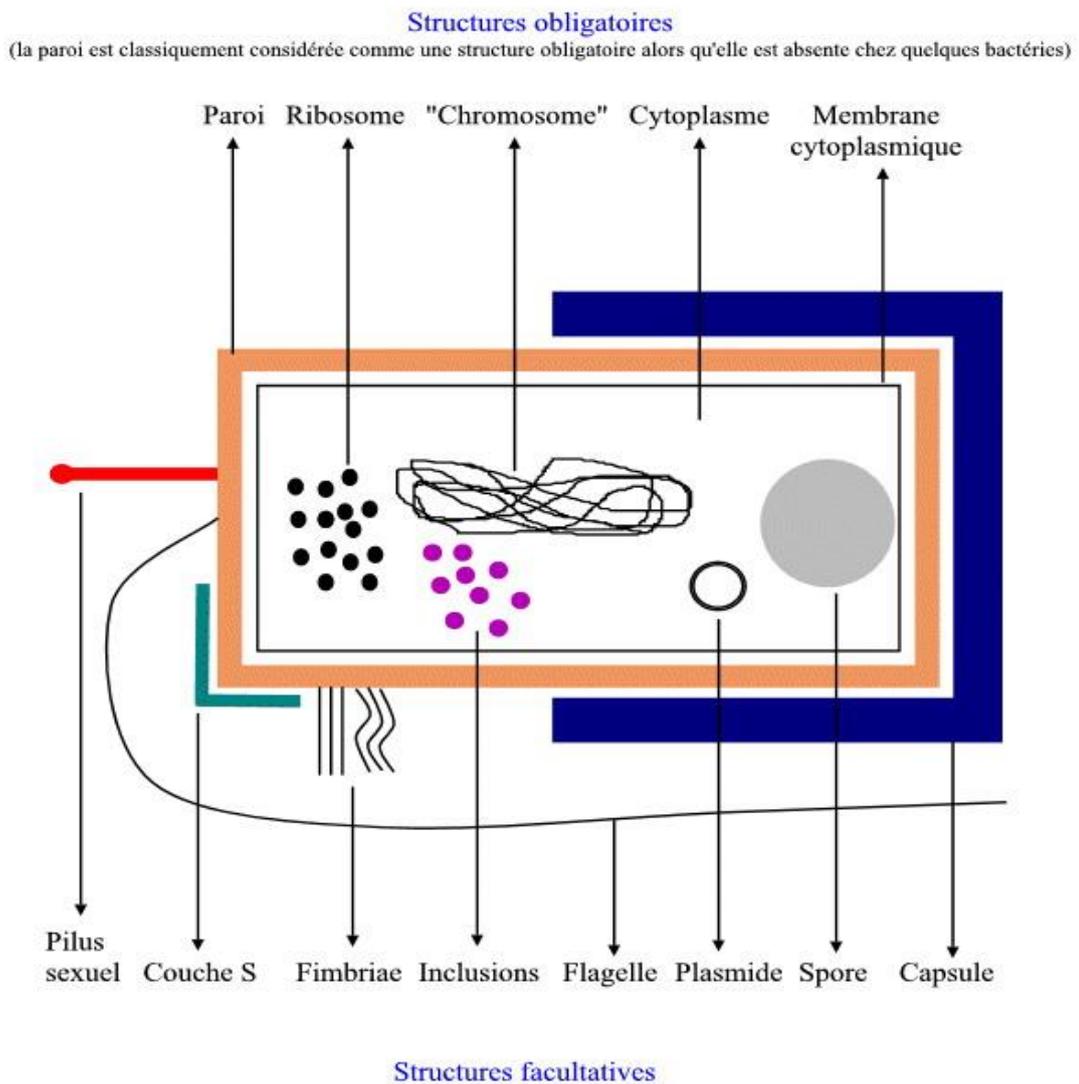


Figure 2 : schéma simplifié de la cellule bactérienne [6]

Il existe deux grands groupes de bactéries : les bactéries à Gram (-) et les bactéries à Gram (+). Leur distinction repose sur la différence de composition pariétale. La paroi des bactéries à Gram positif (G+) est riche en acides teichoïques, absents chez les bactéries à Gram négatif (G-) et en acide diaminopimélique, moins abondant chez les Gram négatif, lesquelles ont une paroi plus riche en lipides.

Chez les bactéries à Gram négatif, il n'y a qu'une seule ou au plus deux couches de peptidoglycane (5 à 20 % des constituants de la paroi bactérienne). Mais des polymères situés en dehors du peptidoglycane (qui forme la paroi bactérienne) viennent compléter la paroi : des lipoprotéines, une membrane externe qui contient du lipopolysaccharide.

Les lipoprotéines sont le lien entre le peptidoglycane et la « membrane externe » : le composant protéine est un polymère de 15 acides aminés qui forme une liaison peptidique avec le tétrapeptide des chaînes latérales du peptidoglycane et le composant lipide est relié à la membrane externe.

La membrane externe est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle tout ou partie des phospholipides de la couche la plus externe sont remplacés par des molécules de lipopolysaccharide. Au sein de cette membrane externe, qui est une mosaïque fluide, se trouvent associés au moins deux types de protéines spécifiques : certaines sont dites protéines de structure car elles consolident la membrane externe (exemple : OMP-A), d'autres, appelées « porines » permettent le passage des petites molécules hydrophiles et en particulier, sur le plan médical, des antibiotiques (β -lactamines, tétracyclines, quinolones...).

Sur le plan immunologique, le lipopolysaccharide (LPS) constitue l'antigène O des bactéries à Gram négatif. Le LPS est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la spécificité antigénique de l'antigène O [3] [7].

Sur le plan physiopathologique, le LPS, extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif [3] [7].

On retrouve ces différences sur la figure 3 :

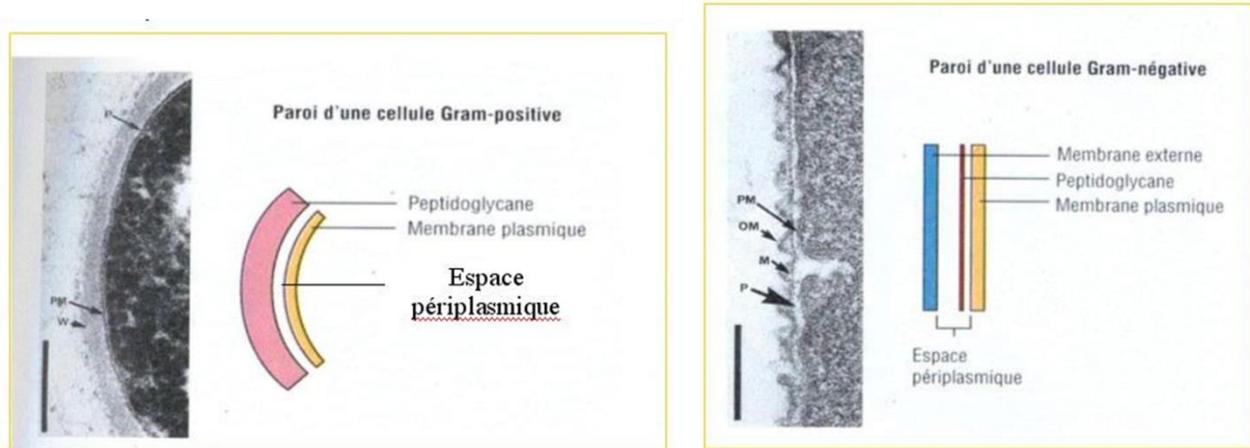


Figure 3 : différence pariétale entre les bactéries à Gram (-) et à Gram (+) [8]

Le tableau II explique succinctement la fonction des principaux éléments de la cellule bactérienne [2] [3] [4] [7].

Tableau II : fonction des différents éléments d'une cellule bactérienne

Structures	Élément	Fonction
Obligatoires	Paroi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Constituant principal = mucopeptide ➤ Enveloppe rigide → détermine la forme de la bactérie et lui confère sa résistance ➤ Régulation de la pression osmotique ➤ Bactérie à gram négatif : Pouvoir pathogène du fait de la présence d'un LPS (lipopolysaccharide, qui agit comme une endotoxine) ➤ Propriétés antigéniques de certains constituants
	Membrane cytoplasmique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Barrière semi-perméable (passage molécules lipophiles) ➤ Enzymes et protéines membranaires (chaînes respiratoires, excrétion de substances dans le périplasme, transport de molécules...) ➤ Rôle important dans le processus de chimiotactisme, site de fixation des flagelles...
	Cytoplasme	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Délimité par membrane cytoplasmique ➤ Gel colloïdal contenant les différents éléments cellulaires
	Ribosome	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Synthèse protéique
	ADN chromosomique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Support de l'information génétique
Facultatives	Capsule ou Glycocalyx	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enveloppe, facilite l'adhérence aux cellules et l'échappement à la phagocytose
	Plasmides	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ADN bicaténaire extra-chromosomique ➤ Information génétique supplémentaire
	Pili et <i>fimbriae</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Surtout chez les bactéries à Gram négatif ➤ Pili communs ou <i>fimbriae</i> : adhésion aux cellules ➤ Pili sexuels : participent au processus de conjugaison bactérienne
	Cils et flagelles	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Appareil locomoteur
	Spores	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Structure de résistance qui se forme lorsque les conditions deviennent défavorables.

Les bactéries se multiplient par un processus de division cellulaire. Une bactérie se divise en deux par scissiparité (fission binaire) après l’allongement de celle-ci et la duplication de ses constituants, et donne deux bactéries identiques, et ainsi de suite... [3]

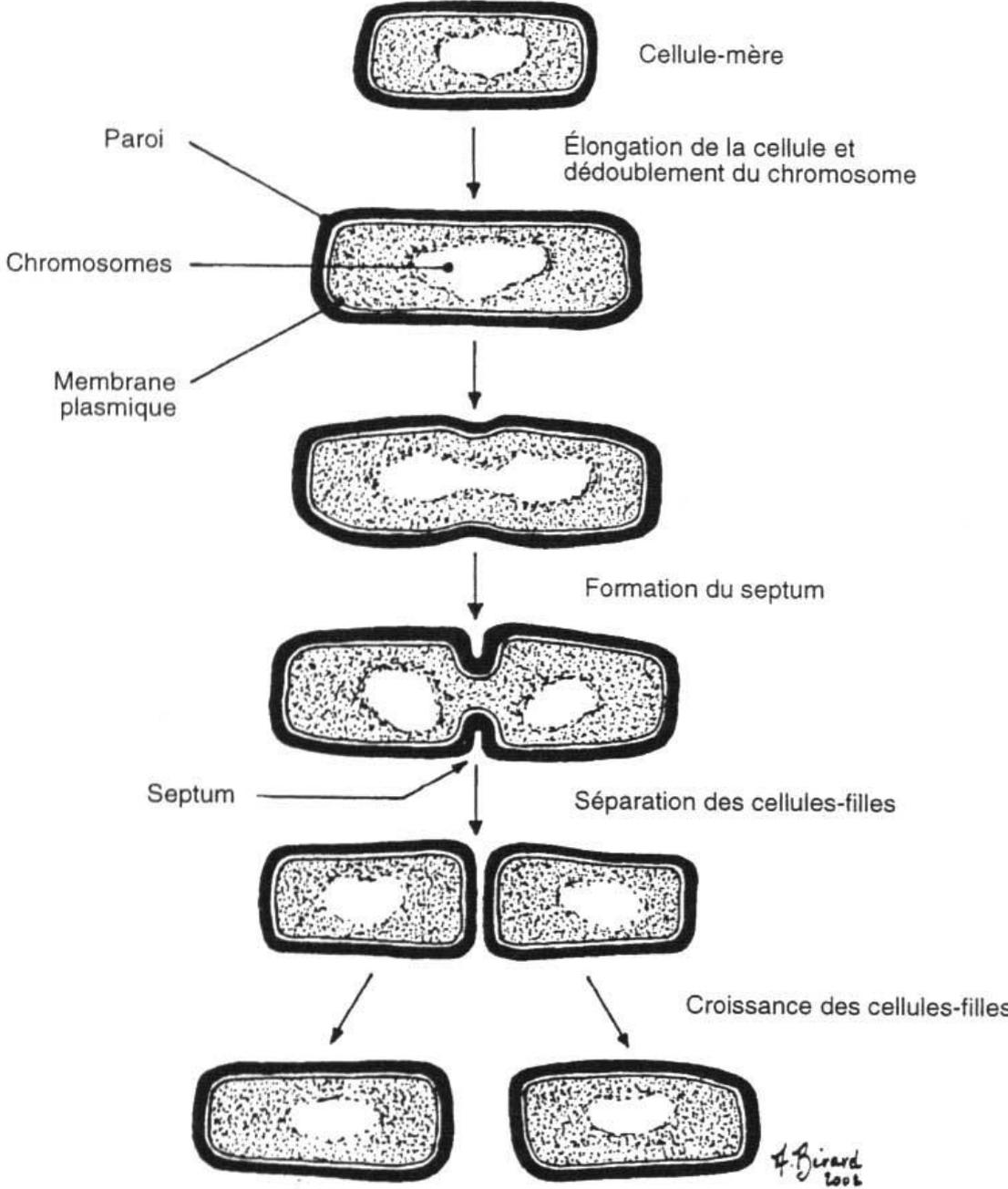


Figure 4 : division bactérienne [3]

Il est possible d'obtenir la croissance *in-vitro* d'une souche bactérienne, dans des milieux de culture spécifiques et appropriés à chaque espèce. Les bactéries ainsi obtenues permettront la réalisation de différents tests, tels que la réalisation d'un antibiogramme par exemple.

1.1.2. L'infection bactérienne

1.1.2.1. Relation hôtes-bactéries

Différents types de relations existent, qui sont fonction du type de survie du germe.

1.1.2.1.1. Mode de survie [3] [9]

- Bactéries saprophytes : elles vivent et se nourrissent dans l'environnement (eaux, sols, surfaces...). Elles sont inoffensives et strictement indépendantes de l'homme, mais peuvent être retrouvées de façon transitoire sur sa peau ou ses muqueuses.
- Bactéries commensales : elles vivent de façon persistante au contact du revêtement cutanéomuqueux de l'hôte sans entraîner de désordre. Un équilibre s'installe, et elles constituent la flore commensale, qui joue le rôle d'une barrière s'opposant à l'implantation d'autres bactéries pathogènes. Si l'équilibre hôte-bactérie est rompu, il peut y avoir un caractère pathogène.
- Bactéries pathogènes : elles sont capables de provoquer une pathologie chez un sujet immunocompétent.

1.1.2.1.2. Interactions hôtes-bactéries pathogènes [9]

Ces interactions peuvent être classées de la façon suivante :

- Transit : la bactérie ne s'implante pas sur l'hôte pour des raisons d'exigences nutritionnelles ou physiologiques.
- Colonisation : implantation de la bactérie sur le revêtement cutané-muqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte. C'est par exemple cette interaction qui caractérise les bactéries commensales.
- Portage : colonisation par des bactéries pathogènes retrouvées plus ou moins transitoirement au niveau des flores commensales. Le porteur sain n'exprimera pas de signes cliniques de l'infection et est alors susceptible de contaminer d'autres individus.
- Maladie infectieuse : conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté. Transmission possible d'un individu à l'autre (infection).

1.1.2.2. *Types de bactéries pathogènes*

Il faut différencier les bactéries pathogènes spécifiques, des bactéries pathogènes opportunistes.

Les bactéries pathogènes spécifiques (BPS) provoquent une maladie cliniquement et physio-pathologiquement définie. On distingue les BPS obligatoires qui sont incapables de se multiplier en dehors d'un foyer infectieux et les facultatives qui peuvent se développer dans la nature, sur la peau et les muqueuses chez les porteurs sains [3].

Les bactéries pathogènes opportunistes ne sont pathogènes que lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies. Ce sont souvent des bactéries commensales, mais peuvent aussi être des bactéries saprophytes [9].

1.1.2.3. *Notion de pouvoir pathogène et virulence* [3] [9]

Le pouvoir pathogène désigne l'ensemble des mécanismes conditionnant le type de maladie dépendant d'une bactérie. On peut parler de notion qualitative.

La virulence est la capacité de la bactérie à déclencher une pathologie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante, et est donc une notion quantitative. Pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes.

1.1.2.4. *Physiopathologie de l'infection bactérienne*

1.1.2.4.1. Différents modes de transmission [3] [9]

La source de l'infection est liée au statut de bactérie pathogène ou opportuniste, mais également à l'écologie de celle-ci. Ce dernier terme regroupe la notion de réservoir (humain et/ou animal, environnement), et celle de maladie strictement humaine, ou animale et plus rarement humaine (anthropozoonose), ou enfin strictement animale (zoonose). Les modes de transmission sont :

- Transmission directe : transmission par contact avec le réservoir (individu ou animal infecté).
- Transmission indirecte : par contact avec un objet infecté, aliment ou eau contaminés... La bactérie concernée peut survivre dans l'environnement pendant un certain délai.
- Transmission verticale : *in utero* de la mère à l'enfant.
- Transmission horizontale : contamination inter-humaine.

1.1.2.4.2. Différentes voies de contamination [3] [9]

Plusieurs voies de contamination, ou porte d'entrée de la bactérie sont possibles :

- Voie digestive : ingestion d'eau ou d'aliments souillés.
- Voie respiratoire : inhalation d'aérosols contaminés.
- Voie cutanée : inoculation par contact.
- Voie transcutanée : inoculation iatrogène (seringue,...) ou par piqûre d'animal contaminé (tiques, puces).
- Voie sexuelle : infections sexuellement transmissibles.

1.1.2.4.3. Etapes du processus infectieux [3] [9]

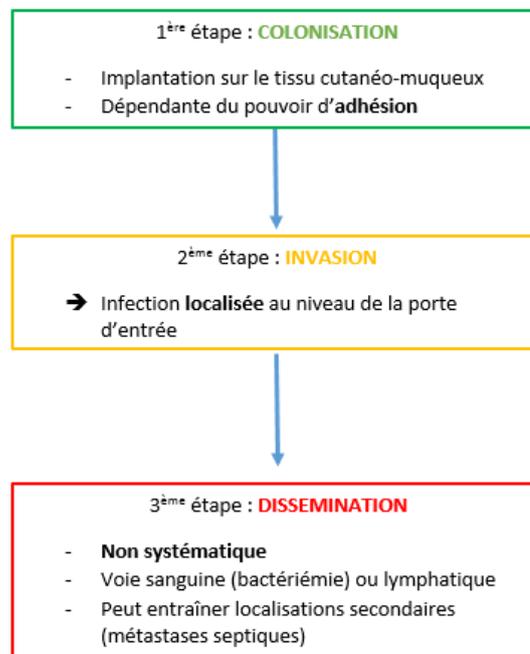


Figure 5 : principales étapes d'une infection bactérienne

Le pouvoir pathogène des bactéries repose sur plusieurs éléments, dont des facteurs de pathogénicité bactérienne, comme la capacité de sécrétion de toxines.

1.1.2.4.3.1. Facteurs bactériens de pathogénicité [3] [9] [10]

- Adhésion : le phénomène d'adhésion bactérienne aux cellules est quasiment obligatoire à toute infection. C'est le début de la colonisation. Il fait intervenir des constituants superficiels de la bactérie, les adhésines (*pili* ou *fimbriae*, composants de la paroi...), et des récepteurs cellulaires de l'hôte.
- Résistance à la phagocytose (présence d'une capsule, de cires, biofilms...)
- Persistance dans les cellules : les mécanismes pouvant intervenir sont une inhibition de la fusion phago-lysosomiale, une inhibition de l'acidification du phagolysosome, un développement dans le phagolysosome, ou encore une lyse de la membrane de la vacuole de phagocytose, avec multiplication dans le cytoplasme.
- Production d'enzymes bactériennes : celles-ci facilitent la diffusion des bactéries. On peut citer la collagénase (qui rompt les liaisons peptidiques du collagène), la coagulase (qui coagule le plasma), la hyaluronidase (qui hydrolyse la substance fondamentale du tissu conjonctif),...
- Toxines : Il y a deux types de toxines bactériennes, les exotoxines et les endotoxines. Les endotoxines sont constituées par le LPS associé à l'enveloppe des bactéries à Gram négatif, libéré des bactéries en train de se diviser ou par les bactéries lysées par la réponse cellulaire de l'hôte (lysozyme, anticorps...) ou par l'action des antibiotiques. Les exotoxines sont des protéines extracellulaires, sécrétées par la bactérie (plus rarement, elles peuvent être libérées lors de la lyse bactérienne).
- Formation d'un biofilm : c'est une communauté de bactéries agrégées en microcolonies dans une matrice extracellulaire adhérant sur une surface inerte ou

biologique. Ce mode de vie protège les bactéries de la phagocytose et vis-à-vis de certains antibiotiques. Les biofilms se forment partout dans l'environnement. Cela pose un gros problème en établissement de soin, car ils peuvent se former sur divers instruments médicaux, comme les cathéters ou les sondes par exemple. Il est très difficile de s'en débarrasser et cela constitue une source d'infections nosocomiales.

A côté de ces facteurs bactériens, il existe également des facteurs liés au terrain, tels que le statut immunitaire de l'hôte, son âge, les conditions physiques et socio-économiques...

1.1.2.4.4. Stratégies de défenses de l'hôte contre une infection bactérienne [3] [9]

- Barrière cutanéomuqueuse : c'est la première ligne de défense. La peau est une barrière physique (deux couches de cellules, avec desquamation, kératinisation), mais aussi chimique (pH acide, enzyme), et biologique (flore commensale). Le mucus a également cette propriété de barrière physique (mucus), chimique, et biologique.
- Réaction inflammatoire ou immunité innée : cette deuxième ligne de défense permet l'élimination rapide d'un pathogène présent dans un tissu habituellement stérile. Il y a une réponse immédiate de l'hôte basée sur la reconnaissance d'antigènes bactériens ce qui entraîne une réaction inflammatoire rapide au niveau du site infecté avec recrutement de phagocytes et extravasation des protéines de l'inflammation. La réaction inflammatoire peut parfois être exagérée et avoir pour conséquence un sepsis voire un choc septique.
- Immunité acquise : elle est spécifique, c'est-à-dire ciblée contre une bactérie particulière, et fait intervenir des lymphocytes B et T. Elle se met en place 8 à 10 jours après le premier contact. Grâce au phénomène de mémoire immunologique (utilisé dans la vaccination), le mécanisme est plus rapide lors d'un second contact avec une bactérie déjà rencontrée.

1.1.2.5. Classification des principales bactéries pathogènes pour l'homme

Tableau III : classification des principales bactéries pathogènes [11] [12] [13]

		Exemples de bactéries	Principales infections associées	
Cocci Gram +	AERO- ANAEROBIES FACULTATIFS	<i>Staphylococcus aureus</i>	Suppurations, septicémies, ostéites, endocardites	
	ANAEROBIES AEROTOLERANTS	<i>Streptococcus sp</i>	Angines, scarlatines, endocardites	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Infections respiratoires, méningites	
Cocci Gram -	AEROBIES	<i>Neisseria Meningitidis</i>	Méningites	
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Infections sexuellement transmissibles (IST)	
Bacille G +	AEROBIES	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphthérie	
		<i>Bacillus anthracis</i>	Maladie du charbon	
		<i>Listeria Monocytogenes</i>	Méningites du nouveau-né, septicémies	
	ANAEROBIES TELLURIQUES	<i>Clostridium difficile</i>	Colite pseudo-membraneuse	
		<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos	
		<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrène gazeuse	
Bacille G-	AEROBIES	<i>Haemophilus influenzae</i>	Infections respiratoires, méningites	
		<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Suppurations, septicémie	
		<i>Acinétobacter baumannii</i>	Infections nosocomiales	
		<i>Vibrio cholerae</i>	Choléra	
		ENTEROBACTERIES	<i>Escherichia Coli</i>	Infections urinaires, digestives
			<i>Salmonella sp.</i>	Typhoïdes, toxi-infection alimentaire
			<i>Shigella spp</i>	Dysenterie bacillaire
			<i>Proteus mirabilis</i>	Infections urinaires
	MICRO- AEROPHILES	<i>Yersinia pestis</i>	Peste	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infections pulmonaire, urinaires	
Bactéries particulières		<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Tuberculose	
		<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis	
		<i>Chamydia trachomatis</i>	Trachome, IST	
		<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme	

Afin de lutter contre ces infections bactériennes, divers antibiotiques peuvent être utilisées.

1.2. L'histoire de l'antibiothérapie

La découverte des agents infectieux bactériens se fit à la fin du 19^è siècle, et stimula la recherche de traitements appropriés. Ce n'est qu'un siècle plus tard que la découverte des antibiotiques permit de lutter efficacement contre ces infections [14].

En 1937, la première molécule antibiotique efficace lancée sur le marché fut le Septoplax[®] (sulfanilamide) faisant partie de la famille des sulfamides. Ce traitement d'origine synthétique, développé après la découverte de Dogmack sur l'efficacité antibiotique de la sulfamidochrysoïdine, colorant alimentaire, fut utilisé contre les streptocoques. Mais il présentait toutefois des limites en termes de sécurité et d'efficacité [11][14][15].

En 1928, Alexander FLEMMING fit une découverte surprenante : la croissance de souches de *Staphylococcus aureus* était inhibée en présence d'une moisissure bleue (du genre *Penicillium*). La pénicilline, substance produite par ces moisissures, venait d'être découverte. Elle fut commercialisée dans les années 1940. Cette molécule d'origine naturelle, très efficace, sauva la vie de nombreux soldats lors de la seconde guerre mondiale [14][15].

Les deux décennies suivantes, de nouvelles classes d'antibiotiques n'ont cessé d'être découvertes, synthétisées, et commercialisées. Les années 1950 virent apparaître des molécules telles que la streptomycine (chef de file des aminosides), le chloramphénicol, des tétracyclines, macrolides, ou encore la vancomycine (antibiotique glycopeptidique). En 1962, le premier antibiotique de la famille des quinolones fut synthétisé : l'acide nalixidique [14][15].

Au fil du temps, chaque famille d'antibiotique s'agrandit, avec des molécules ayant un spectre d'action de plus en plus large, et une pharmacologie améliorée. Ces médicaments révolutionnent le monde médical et on croit alors dans les années 1980 que les infections bactériennes feront bientôt partie du passé. Mais malgré le nombre incroyable de molécules disponibles, les infections bactériennes continuent d'attaquer l'homme, et des multi-résistances émergent. Ces résistances, en plus de leur impact sur la santé publique, en menaçant la vie humaine et en engendrant des coûts énormes, ont eu des conséquences sur

la recherche de nouvelles molécules antibiotiques. En effet, du fait du risque d'apparition de résistance, beaucoup de travaux sur de nouveaux antibiotiques ont été abandonnés par les laboratoires pharmaceutiques, et depuis les années 2000, très peu de nouvelles molécules ont été lancées sur le marché [16].

1.3. Les différentes molécules utilisées actuellement

Les principales cibles des antibiotiques incluent la paroi, la membrane, les ribosomes, la mécanique associée à l'ADN ou diverses étapes clés de synthèse interne.

Un antibiotique peut être de plusieurs origines : naturelle, hémi-synthétiques, ou synthétique.

On différencie les antibiotiques à effet bactéricide, des antibiotiques à effet bactériostatique.

La bactériostase consiste en un ralentissement de la croissance bactérienne pouvant aller jusqu'à une absence de croissance. L'effet (ou activité) bactériostatique d'un antibiotique sur la population d'une souche bactérienne est indiqué par la détermination de la mesure de la CMI (concentration minimale inhibitrice). Cette CMI entraîne un ralentissement de la croissance de la population bactérienne tel qu'il atteint une absence de croissance. La CMI est définie comme la plus faible concentration d'un antibiotique donné capable d'interrompre, dans un milieu et à des conditions parfaitement définis (après 18 heures à 37 °C), toute croissance visible d'une souche bactérienne donnée [17][18].

La bactéricidie consiste en la destruction d'une partie de la souche bactérienne. L'effet (ou activité) bactéricide d'un antibiotique sur une souche bactérienne est indiqué par la détermination de la mesure de la CMB (concentration minimale bactéricide). La CMB d'un antibiotique pour une souche bactérienne donnée est définie comme la plus faible concentration de cet antibiotique permettant une réduction du nombre de survivants de la

population de cette souche au moins égale à 10^{-4} bactéries/ml d'un inoculum de 10^{-6} bactéries/ml (soit 100 survivants/ml sur 1.000.000 bactériesensemencées/ml c'est-à-dire 1 survivant sur 10.000 bactéries de l'inoculum) après 18h de culture à 37°C de cette souche en présence de l'antibiotique [17][18].

Un antibiotique est bactéricide si la CMI est égale à la CMB. Il sera bactériostatique dans le cas où la CMI est très inférieure à la CMB. On parlera d'antibiotique tolérant pour un antibiotique dont le rapport CMB / CMI donnera un résultat très supérieur à 32.

En ce qui concerne la pharmacodynamie, l'activité du médicament peut être dépendante du temps (antibiotique temps-dépendant) ou de la concentration (antibiotique concentration-dépendant) [18].

1.3.1. Principaux antibiotiques disponibles

Les tableaux ci-après regroupent, par famille ou classe divers, des informations sur les principaux antibiotiques disponibles sur le marché actuellement, et indiquent pour chaque classe quelques exemples de DCI (Dénomination Commune Internationale).

Pour chaque famille, les principaux effets indésirables (EI), contre-indications (CI), et interactions médicamenteuses (IM) sont indiqués dans le tableau.

Tableau IV : famille des B-lactamines [11] [12]

Famille des BETA-LACTAMINES → Antibiotiques bactéricides temps dépendants avec cycle β lactame				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
PENICILLINES 1/ Pénicilline G <i>Benzyl-pénicilline</i> 2/ Pénicilline V 3/ Pénicilline M <i>Oxacilline</i> <i>Cloxacilline</i> 4/Aminopénicilline <i>Ampicilline</i> <i>Amoxicilline</i> 5/Carboxypéni. <i>(Ticarilline)</i> Urédopénicilline <i>(Pipéracilline)</i>	1/ et 2/ Etroit - CG (Cocci Gram) + et - - Bacilles à Gram positif aérobies -pénicilline G : <i>Treponema pallidum</i> - certains anaérobies Molécules dégradées par β-lactamases 3/ Non sensibles aux β-lactamases staphylococciques → indication dans infections à staphylocoques méticilline-sensible (SAMS) 4/ Elargis aux Bacilles à G- Sensibles aux β-lactamases 5 / Plus large que pénicilline. A mais réservés aux infections les plus sévères à germes sensibles	BACTERICIDIE Antibiotique temps dépendants Action inhibitrice des transpeptidas es → Empêche la synthèse du peptidoglycane de la paroi par fixation sur les PLP (protéines de liaisons des pénicillines)	<i>Toutes les molécules :</i> - Allergie++ -Troubles digestifs -Troubles hématologiques <i>Pénicillines :</i> peu toxiques - Troubles neurologiques	<i>Tous :</i> - Allergies aux β-lactamines <i>Pénicilline :</i> - Mononucléose infectieuse - Réactions cutanées -Association à l'Allopurinol : augmente le risque de réactions cutanées <i>Céphalosporines :</i> 1 ^{ère} et 2 ^{ème} générations : méningite car diffusion insuffisante dans le LCR (liquide céphalo-rachdien)
CÉPHALOSPORINES 1^{ère} génération (C1G) <i>Céfalotine</i> <i>Céfaperos</i> 2^{ème} génération(C2G) <i>Céfuroxime</i> <i>Céfamandole</i> 3^{ème} génération(C3G) - orale <i>Céfopodoxime</i> <i>Céfixime</i> - injectable <i>Céftriaxone</i> <i>Céfotaxime</i>	1^{ère} génération : spectre étroit proche de celui des pénicillines A, mais avec une meilleure résistance aux β-lactamases - CG+ : SAMS, Streptocoques - Quelques Bacilles GN : <i>Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella...</i> 2^{ème} génération Idem C1G mais avec une résistance plus importante aux β-lactamases →utilisées contre bactéries devenues inconstamment sensibles aux C1G 3^{ème} génération : spectre large - Ensemble des entérobactéries, <i>Haemophilus...</i> Mais action la plus faible sur SAMS		<i>Céphalosporines :</i> - Néphrotoxicité <i>Carbapénèmes :</i> -Encéphalopathie, convulsion <i>Imipénèmes :</i> -Elévation des transaminases et phosphatase alcalines	
CARBAPÉNÈMES <i>Imipénèmes</i>	Très large : Bactéries GP et GN aérobies et anaérobies, sauf Staphylocoques méticillino-résistants (SARM) et <i>Clostridium difficile</i>			
MONOBACTAMS <i>Aztreonam</i>	Bactéries GN et CG- aérobies			

Les β-lactamases sont des enzymes produites par les bactéries, qui dégradent l'antibiotique et l'inactivent (cf Partie 2 : Mécanismes de résistance). Pour contrer ce mécanisme, des inhibiteurs de β-lactamases ont été associés à certaines molécules antibiotiques. Il y a par exemple association d'amoxicilline avec de l'acide clavulanique, de l'ampicilline avec le sulbactam ou encore de la pipéracilline avec le tazobactam.

Tableau V : les différentes familles d'antibiotiques [11] [12]

Famille des AMINOSIDES → hétéroside : sucres aminés reliés à un hexose central par une liaison glycosidique				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Gentamicine</i> <i>Amikacine</i> <i>Netilmicine</i> <i>Streptomycine</i>	Spectre large - SAMS - bactéries GN - Bactéries GP + <i>Streptomycine</i> : action sur le bacille tuberculeux	<p>BACTERICIDIE Activité concentration dépendante</p> <p>Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 30s du ribosome bactérien.</p> <p>Transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique qui nécessite l'intervention d'un mécanisme oxydatif → Résistance naturelle des bactéries anaérobies.</p> <p>Pas d'absorption par voie entérale → antibiotique administré par voie parentérale pour les infections systémiques et en association avec un autre antibiotique.</p>	- Ototoxicité - Néphrotoxicité - Allergie	- IM avec autres produits oto ou néphrotoxique - Allergie
Famille des FLUOROQUINOLONONES → Structure de base des quinolones 1 ^{ère} génération (ex : <i>acide nalixidique</i>) : acide quinoléine-3-carboxylique. L'addition d'un atome de fluor à ce noyau commun a donné les FLUOROQUINOLONONES = quinolones de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} générations.				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
2 ^{ème} génération <i>Ofloxacine</i> <i>Ciprofloxacine</i> 3 ^{ème} génération <i>Lévofloxacine</i> <i>Moxifloxacine</i>	-Entérobactéries -Bactéries intracellulaires -SAMS - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Ciprofloxacine</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -3 ^{ème} génération : Streptocoques dont pneumocoque	<p>BACTERICIDIE Activité concentration-dépendante</p> <p>Inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien par action sur la topoisomérase II ou ADN gyrase (enzyme qui surenroule l'ADN bactérien et permet ainsi son élongation)</p>	Bonne tolérance générale - Allergie - Digestifs - Cutanées : photosensibilisation - Psychique : neurologique, sensoriel -Appareil locomoteur : tendinopathie, myalgie...	-Allergie -Antécédents de tendinopathie - Exposition aux UV - Grossesse, allaitement, enfant en cours de croissance
Famille des GLYCOPEPTIDES → Masse moléculaire élevée : noyau central peptidique de 7 acides aminés variables, sucres, et sucres aminés.				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Vancomycine</i> <i>Teicoplanine</i>	Etroit Action sur les Gram+ Résistance naturelle des Gram -	<p>BACTERICIDIE lente Activité temps dépendante</p> <p>Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation du peptidoglycane</p>	- Allergie - Irritations locales si voie intra-veineuse (IV) - Oto et néphrotoxicité	- Allergie -Nouveau-né pour la Teicoplanine - IM avec médicaments oto et néphrotoxiques

Famille des MACROLIDES → Cycle lactonique (14 à 16 sommets) réuni à des oses				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
Cycle à 14 atomes de carbone Erythromycine : chef de file <i>Roxithromycine</i> <i>Clarithromycine</i> Cycle à 15 atomes <i>Azithromycine</i> Cycle à 16 atomes <i>Spiramycine</i> <i>Josamycine</i>	- CG+ sauf SARM - Bacilles GP - germes intracellulaires ++ - espèces inconstamment sensibles : <i>entérocoques</i> , <i>pneumocoques</i>	BACTERIOSTATIQUE Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 50s du ribosome	Bonne tolérance -Troubles digestifs -Hypersensibilité -Sensation de vertige -Hépatites immunoallergiques (<i>Erythromycine</i> ++) - <i>Erythromycine</i> IV : trouble du rythme cardiaque	- Hypersensibilité IM : action inhibitrice enzymatique - dérivés de l'ergot de seigle - <i>Erythromycine</i> : produit entraînant des torsades de pointes
Apparentés aux Macrolides → Mécanisme d'action et spectre proche des macrolides				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
1/ Streptogramines <i>Pyostacine</i> 2/ Lincosamides <i>Lincomycine</i> <i>Clindamycine</i> 3/ Kétolides <i>Télithromycine</i>	1/ SAMS et SARS 2/ SAMS 3/ Gram +, Legionella pneumophila (Chlamydia, Mycoplasma)	Proches macrolides	2/ Colites pseudo-membraneuses	
Famille des TÉTRACYCLINES → Structure tétracyclique, dérivées de la naphtacène carboxamide				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
Naturelles Tétracycline Oxytétracycline Hémi-synthétiques 1 ^{ère} génération <i>Métacycline</i> <i>Lymécycline</i> 2 ^{ème} génération <i>Doxycycline</i> <i>Minocycline</i> 3 ^{ème} génération <i>Tigécycline</i>	Large - bactéries intra et extracellulaires -inconstamment sensibles : <i>Neisseria</i> , <i>Vibrio cholerae</i> -fréquemment résistantes : SAMS, Streptocoques, Entérobactéries, <i>Haemophilus</i>	BACTERIOSTATIQUE Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur la sous unité 30s du ribosome bactérien	- Atteinte des dents et des phanères chez l'enfant de moins de 8 ans et le fœtus -Photosensibilisation cutanée -Troubles digestifs	- Enfant < 8 ans et femme enceinte ou allaitante - Insuffisance rénale ou hépatique -Exposition aux UV IM -Rétinoïdes : risque d'hypertension intracrânienne
Famille des ACIDES PHOSPHONIQUES				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Fosfomycine</i>	-Cocci à Gram positif -Bacilles à Gram négatif	Inhibition de la synthèse de la paroi Indication restreinte	-Troubles digestifs -Troubles cutanés	Hypersensibilité

Famille des SULFAMIDES antibactériens → squelette para-amino-benzène-sulfamide				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
Seuls : Sulfadiazine En association : Cotrimoxazole : Triméthoprim* et sulfaméthoxaole et Sulfafurazole et érythromycine	Théoriquement large mais résistance fréquente -CG+ -CG- - Bacilles GP (<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium sp.</i>) -Bacilles GN (entérobactéries, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Haemophilus</i> ...)	BACTERIOSTATIQUE Inhibition de la synthèse d'acide folique (facteur de croissance indispensable) par inhibition de la dihydrofolate synthétase *Triméthoprim : pas un sulfamide, mais un antibiotique bloquant la synthèse de l'acide folique par inhibition d'une autre enzyme : la dihydrofolate réductase : synergie avec sulfamide qui entraîne une action bactéricide	- Allergie -Troubles hématologiques : Neutropénie, anémie - Troubles digestifs - Atteintes hépatiques	- Allergie -Grossesse, allaitement et nouveau-né -Insuffisance rénales ou hépatiques sévères - Déficit en G6PD : risque d'anémie IM : -AVK : potentialisation de leurs effets -Sulfamides hypoglycémiant : Potentialisation de l'effet hypoglycémiant
Les ANTITUBERCULEUX				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
Rifampicine (Famille des RIFAMYCINES)	Large - Mycobactéries - <i>Haemophilus</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydiae</i> , entérobactéries, cocci à Gram – et +	Blocage de la synthèse d'ARN bactérien par fixation sur l'ARN polymérase ADN dépendante de la bactérie	- Coloration rouge des sécrétions - Hépatotoxicité si association à Isoniazide et/ou Pyrimamide -Troubles digestifs - Réactions cutanées	- Allergie -Porphyrie -Insuffisance hépatique IM : inducteur enzymatique puissant -Contraceptifs oraux -Anticoagulants oraux -Antiprotéases...
Isoniazide	Mycobactéries	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	-Hépatotoxicité -Neuropathie périphériques -Troubles neurologiques	-ATCD d'hépatites médicamenteuses
Pyrazinamide		Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	-Hépatotoxicité -Troubles digestifs -Réactions cutanées	-Insuffisance hépatique -Grossesse
Ethambutol		Inhibition de synthèse des ARN bactériens	-Troubles oculaires -Troubles digestifs -Troubles cutanés	- Névrite optique -Insuffisance rénale sévère
IMIDAZOLES				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
<i>Métronidazole</i>	-Bactéries anaérobies - <i>Helicobacter pylori</i>	Formation de métabolites qui entraînent la fragmentation de l'ADN bactérien	- Troubles digestifs - Glossite, stomatite, goût métallique - Céphalées -Troubles hématologiques	- Allergie -Interaction avec alcool et disulfirame (effet antabuse) -Antécédents de troubles hématologiques

Ces quinze dernières années, peu de nouveaux antibiotiques ont été découverts. Aucun n'a constitué un progrès significatif, ni une avancée pour le traitement de bactéries multi-résistantes [19].

Le linézolide mis sur le marché en 2001, était la première nouvelle classe de composés antibiotiques à apparaître depuis 20 ans.

Tableau VI : les derniers antibiotiques mis sur le marché depuis 2000 [19] [20] [21]

NOUVELLES CLASSES				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
CLASSE OXAZOLIDONE <i>Linézolide</i> (2001)	Bactéries aérobies à Gram+	Inhibition sélective de la synthèse des protéines bactériennes par blocage au niveau du ribosome.	Myélotoxicité : risque croissant avec la durée de prise	
CLASSE LIPOPEPTIDE <i>Daptomycine</i> (2007)	-Gram Positif -Gram négatif : Staphylocoques γ compris SARM	Bactéricide concentration-dépendant Liaison (calcium dépendantes) à la membrane de la bactérie en phase de croissance → inhibition de la synthèse protéique d'ADN et ARN	Pas d'effets secondaires majeurs	
CLASSE EXISTANTE				
DCI	Spectre	Mécanisme d'action	EI principaux	CI et IM principales
FLUOROQUOLONONES <i>Lévofloxacine</i> (2000) <i>Moxifloxacine</i> (2002)				
GLYCOPEPTIDES <i>Télavancine</i> (2013)				
CÉPHALOSPORINES <i>Céftaroline</i> (2012)				
TÉTRACYCLINE <i>Déméclocycline</i> (2002) <i>Tigecycline</i> (2006)				
CARBAPÉNÈMES <i>Ertapénème</i> (2004) <i>Doripénème</i> (2009)				
MACROLIDES <i>Télithromycine</i> (2002)				

Il est recommandé dans certaines indications, d'utiliser une association d'antibiotiques afin d'améliorer l'effet thérapeutique et d'élargir le spectre bactérien ou encore de limiter

l'émergence de mutants résistants. Les antibiotiques associés ne doivent pas présenter d'antagonisme et il faut veiller à minimiser la toxicité possible du traitement [11].

Dans la suite de ce document, nous verrons que pour chaque classe et chaque antibiotique, il y a des résistances associées, naturelles ou acquises.

1.3.2. Antibiothérapie des principales infections

Tableau VII : antibiothérapie des principales infections [11]

Situations infectieuses	Principaux germes	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternatives		Durée
		DCI	Posologie	DCI	Posologie	
Infection urinaire basse non compliquée	E.coli S. saprophyticus Proteus mirabilis	Péfloxacin monodose Ofloxacin	800 mg 400 mg	Ciprofloxacine Fosfomycine	500 mg 3 g	Prise unique
		Nitrofurantoïne	50 mg x 3	Ceftriaxone J0 Puis relais Cefixime 3J	1 g IVL 200 mg x 2	10 jours
Autres infections urinaires basses	E.coli S. saprophyticus Proteus mirabilis	Céfixime Norfloxacine Augmentin®	200 mg x 2 400 mg x 2 1g x 3			7 jours
Pyélonéphrite non compliquée	E.coli Proteus mirabilis Autres entérobactéries	Céfotaxime IV Ceftriaxone IV Aztreonam IV Ofloxacin	1g x3 1 g 1 g x 3 200 mg x 2			14 jours (IV ou per os)
Pyélonéphrite	E.coli Proteus mirabilis Autres entérobactéries	Ceftriaxone + gentamicine	2 g 4 mg/kg/j	Ofloxacin PO + gentamicine	200mg x2 4 mg/kg/j	> 21 j (aminoside < 5j)
Prostatite aiguë	E.coli	Ofloxacin	200 mg x2	Ciprofloxacine	500 mg x2	3-4 semaines
Prostatite chronique	Autres entérobactérie N.gonorrhoeae	Ceftriaxone + gentamicine	2 g 4 mg/kg/j	Ofloxacin PO + gentamicine	200mg x2 4 mg/kg/j	4-6 semaines (aminoside < 5j)
Pneumopathie Communautaire du sujet sain sans signe de gravité	Foyer alvéolaire : S.pneumoniae	Amoxicilline	1g x3			7 -10 jours
	Atypique Mycoplasma Chlamydia Legionella	Roxithromycine	150 mg x 2	Roxithromycine Telithromycine Pristinamycine Lévofloxacine	150 mg x2 800 mg 1 g x3 500mg	
	Absence d'orientation	Telithromycine	800 mg			
Pneumopathie Communautaire sur terrain particulier (> 65 ans, BPCO, VIH+)	Suspicion de germes intraC : M/C.pneumoniae Legionella	Amoxicilline + spiramycine IV puis amoxicilline + spiramycine PO	1,5 g x3 1,5 MUI x3 1 g x3 3MUI x 3	Ceftriaxone + spiramycine Levofloxacine	1 g 1,5 MUI x 3 500 mg	10 jours
Pneumopathie communautaire avec signes de gravité	Cas général	Augmentin + Spiramycine	2 g x 4 1,5 MUI x 3	Ceftriaxone + spiramycine Levofloxacine	1 g 1,5 MUI x 3 500 mg x 2	Réévaluation à 48 heures
	Suspicion de légionellose	Augmentin + Spiramycine + Rifampicine	2 g x 4 1,5 MUI x 3 600 mg x 3	Augmentin + levofloxacine	2 g x 4 500 x 2	
Suspicion d'inhalation ou terrain alcoolique	Pneumocoque Entérobactéries Anaérobies	Augmentin IV	1 g x3	Ceftriaxone + métronidazole Clindamycine ou vancomycine + Metronidazole + Ofloxacin	1 g 500 mg x 3 600 mg x 3 2 g 500 mg x3 200 mg x 2	Réévaluation à 48 heures
Inhalation massive documentée Abscès de poumon	Pneumocoque Entérobactéries Anaérobies	Augmentin IV + gentamicine	1 g x3 4 mg/kg	Clindamycine + gentamicine	600 mg x 3 4 mg/kg	10 jours 30 jours (abcès) 2-7 jours
Bronchite aiguë		Abstention thérapeutique				
Bronchite chronique sans obstruction		Abstention thérapeutique Echec : Telithromycine	800 mg	Augmentin	1 g x 2	7 jours
Bronchite chronique avec obstruction	Modérée	Telithromycine	800 mg	Pristinamycine	1 g x 3	5 jours
	Si ATB récente	Augmentin	1 g x 2	Cefuroxime-axétil	500 mg x 2	7-10 jours

Angine aiguë	Erythémateuse : Streptocoque A Autres strepto	Amoxicilline	1 g x 2	Azithromycine	250 mg x 2 (3 jours)	6 jours
	Angine de Vincent : Anaérobies	Pénicilline G Monodose	1,2 MUI	Clindamycine	150 mg x 4	10 jours
OMA	S. pneumoniae H. Influenzae Moraxella	Augmentin	1 g x 3 (enfant : 80 mg/Kg/j)	Pristinamycine	1 g x 3	10 jours
Sinusite aiguë Bactérienne (10%)	S. pneumoniae, Haemophilus Strepto A	Augmentin®+ Prednisone	1g x 3 1mg/kg (3J)	Levofloxacin	500 mg	10 jours
Méningite purulente adulte sain (18- 65 ans)	N. meningitidis	Cefotaxime ou Ceftriaxone	200 mg/kg 75 mg/kg	Vancomycine+ rifampicine	60 mg/kg 15 mg/kg x2	Réévaluation à 36 h
	Si sensible	Amoxicilline	300 mg/kg			4-7 jours
	S. pneumoniae	Cefotaxime ou Ceftriaxone	300 mg/kg 100 mg/kg	Vancomycine+ rifampicine	60 mg/kg 15 mg/kg x2	Réévaluation à 36 h
	Si I ou R	Amoxicilline Cefotaxime ou Ceftriaxone + Vancomycine	200 mg/kg 300 mg/kg 100 mg/kg 60 mg/kg			10-14 jours
Méningite purulente après 65 ans et/ou hépatopathie	S. pneumoniae Listeria Probabiliste	Ceftriaxone + Vancomycine + Amoxicilline	100 mg/kg 60 mg/kg 300 mg/kg	Vancomycine + rifampicine + Bactrim®	60 mg/kg 15 mg/kg x2 6-8 amp	Réévaluation puis adaptation selon ATB/mme 21 jours
Méningite purulente si grossesse	Listeria	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg 4 mg/kg			5 jours
Méningite lymphocytaire adulte sain	Listeria Tuberculose	Amoxicilline	200 mg/kg	Bactrim®	6-8 amp	
Méningo- encéphalite	Listeria Herpès	Amoxicilline + Acyclovir	200 mg/kg 30 mg/kg			
Méningite nosocomiale	Staph méti-R	Vancomycine + Rifampicine	60 mg/kg 15 mg/kg x2			
Endocardite sur valve native	Porte d'entrée dent, dig ou urin	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg 4 mg/kg	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg	Réévaluation après identification du germe
	Porte d'entrée cutanée	Cloxacilline + Gentamicine	200 mg/kg 4 mg/kg			
Endocardite sur prothèse valvulaire		Vancomycine + gentamicine + rifampicine	30 mg/kg 4 mg/kg 20 mg/kg			Réévaluation selon bactério
Endocardite documentée	Streptocoque sensible à la péni G (CMI<0.1)	Amoxicilline + gentamicine	100 mg/kg 4 mg/kg	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg	4 semaines dont 2 semaines association
	Streptocoque résistant (CMI > 0.1 mg/l)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg 4 mg/kg			6 semaines dont 4 semaines association
	Entérocoque sensible à la péni G (CMI<0.1)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg 4 mg/kg	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg	6 semaines dont 4 semaines association
	Entérocoque R et bas niveau aux aminosides	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg			8 semaines (12 si prothèse)
	Entérocoque R et haut niveau aux aminosides	Amoxicilline	200 mg/kg			
	Staph méti S	Cloxacilline + Gentamicine	150 mg/kg 4mg/kg	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg	4-6 sem dont 2 sem association
	Staph méti-R sur valve native	Vancomycine + gentamicine	30 mg/kg 4 mg/kg	Si IR : adaptation de la posologie et choix ATB		
	Staph méti-R sur prothèse	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg 4 mg/kg 20 mg/kg			
Diarrhée du voyageur		Pas d'antibiotique Racécadotril	1 x 3 gel			3-7 jours
Salmonellose mineure	Forme habituelle sans signes de gravité	Abstention thérapeutique				
	Forme sévère	Ciprofloxacine	500 mg x 2	Cotrimoxazole	800 mg x 2	5 jours
shigellose		Ciprofloxacine	500 mg x 2	Cotrimoxazole	800 mg x 2	5 jours
Diarrhée à Campylobacter		Roxithromycine	150mg x 2	Ciprofloxacine	500 mg x 2	5-15 jours
Diarrhée post- antibiotique	Clostridium difficile	Métronidazole	500 mg x 3	Vancomycine	125 mg x 4	10 jours
Ulcère Lymphome du MALT	Helicobacter pylori	Clarithromycine + Amoxicilline + pantoprazole	500 mg x 2 1 g x 2 40 mg x 2	Clarithromycine+ M étronidazole + pantoprazole	500 mg x 2 500 m x 2 40 mg x 2	7 jours
Salpingite Endométrite Pelvipéritonite	Chlamydia Gonocoques Enterobacteries Entérocoques	Augmentin® + Doxycycline	2-4 g 100 mg x 2	Ceftriaxone + doxycycline + Metronidazole	1g 100 mg x 2 500 mg x 2	14 jours 21 jours
	Abcès bucco- dentaire	Streptocoques Anaérobies	Amoxicilline Augmentin®	1g x 2 1g x 2	Spiramycine/ Metronidazole	1cp/10 Kg

1.4. L'antibio-résistance

Pour un traitement, quel qu'il soit, son efficacité à soigner une pathologie est fortement menacée par l'apparition potentielle d'une résistance. Pour un antibiotique, c'est son efficacité à lutter contre un germe qui est concerné. En effet ce dernier peut développer une résistance vis-à-vis de l'antibiotique.

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides censés les contrôler ou les tuer [19].

Le phénomène d'antibio-résistance n'est pas nouveau, mais le nombre de micro-organismes résistants, et multi-résistants, ainsi que les localisations géographiques affectées ne cessent de croître dans des proportions inquiétantes.

1.4.1. Emergence et développement de l'antibio-résistance

Cette partie reprend quelques dates importantes de l'histoire de l'antibio-résistance.

Les traces d'antibio-résistance ont d'abord été détectées dans les hôpitaux, lieux où les antibiotiques sont le plus utilisés [22].

Dans les années 1930, des spécimens de *Streptococcus pyogenes* résistants aux sulfonamides furent isolés dans plusieurs hôpitaux militaires [22].

Environ dix ans plus tard, peu avant la commercialisation de la pénicilline, une pénicillinase bactérienne fut découverte (enzyme clivant et désactivant inhibant l'activité de la pénicilline). Ceci est un exemple de la résistance naturelle que possèdent certaines bactéries à l'encontre des antibiotiques (cf partie 2. Mécanismes généraux de résistances aux antibiotiques). Une fois la pénicilline largement commercialisée, la prévalence de souches bactériennes capables d'inactiver la molécule en produisant des pénicillinases a beaucoup

augmenté. La bactérie la plus impliquée dans ce phénomène était *Staphylococcus aureus*. Des études ont alors été menées afin de synthétiser des médicaments capables de ne pas être atteints par cette désactivation activité enzymatique. C'est ainsi que dans les années 1960 fut commercialisée la méticilline ; malheureusement, peu de temps après, des scientifiques découvrirent des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline. La vancomycine fut alors utilisée pour soigner les infections causées par ces bactéries résistantes. Cependant, dans les années 90, on découvrit, notamment au Japon et aux Etats-Unis, que certains *Staphylococcus aureus* avaient également développé une résistance envers ces antibiotiques glycopeptidiques [14][15][22].

Dans les années 1940, peu après la découverte de la streptomycine et son utilisation pour soigner la tuberculose, des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistants à ce traitement furent isolées [15] [22].

En 1950, deux scientifiques japonais firent une découverte importante : l'identification de gènes de résistances portés par des plasmides et disséminés par le phénomène de conjugaison bactérienne [15].

Bien que le germe *Streptococcus pneumoniae* soit initialement sensible à la pénicilline, des souches de sensibilité intermédiaires ont été trouvées dans les années 1960, puis des souches résistantes (PRSP) dans les années 70 [14].

En ce qui concerne la multi-résistance, les premiers cas furent détectés parmi des bactéries entériques telles qu'*Escherichia coli*, *Salmonella sp.* ou encore *Shigella sp.* entre les années 50 et les années 60. On pensait alors ce problème limité aux bactéries gastro-intestinales, jusqu'à la découverte dans les années 1970 d'*Haemophilus Influenzae* résistants non seulement à l'ampicilline, mais également au chloramphénicol et à la tétracycline. On découvrit également des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes à l'ampicilline, puis aux quinolones. Depuis les années 1980, ce phénomène de multi-résistance est devenu un

problème de grande ampleur en ce qui concerne la tuberculose, et le traitement contre cette pathologie nécessite maintenant l'utilisation d'au moins quatre drogues différentes pour être efficace. Plus récemment, on peut citer l'émergence de *Pseudomonas aeruginosa* (déjà naturellement résistants à beaucoup de molécules) résistants aux carbapénèmes, quinolones et aminosides [14][15][22].

Avec l'augmentation de l'utilisation et du mésusage des antibiotiques, la résistance concerne maintenant chaque bactérie pathogène connue. Certaines résistances posent plus de problèmes. En milieu hospitalier les souches SARM sont très redoutées, et causent des infections diverses (pulmonaires, osseuses, sepsis...). *Pseudomonas aeruginosa* était initialement une bactérie touchant les grands brûlés, et a maintenant évolué en menace infectieuse nosocomiale majeure. Toujours à l'hôpital, le cas d'*Acinobacter baumannii* est plus récent, mais très redouté aussi. Sa persistance dans l'environnement est impressionnante, et l'infection à *A. baumannii* a pris rang parmi les infections nosocomiales les plus fréquentes et les plus meurtrières. Des soucis semblables se multiplient dans les communautés en dehors des hôpitaux, comme par exemple pour le cas de *Streptococcus pneumoniae*, résistants à la pénicilline, ou encore aux macrolides et à la quinolone, et retrouvés dans de nombreuses infections ORL (de la sinusite à la méningite). Cette résistance était quasiment nulle en 1985. En ville comme à l'hôpital, le cas des entérobactéries (telles *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella sp.* ou *Salmonelle enterica*) productrices de β -lactamases à spectre étendu est très préoccupant, surtout dans les pays en développement. De nombreuses souches d'*Escherichia coli*, germe très fréquemment impliqué lors d'infection urinaire notamment, sont devenues résistantes à l'amoxicilline, aux céphalosporines de 3ème génération, voire même aux carbapénèmes, molécules utilisées en dernier recours contre cette infection. Enfin, *Mycobacterium tuberculosis*, cité plus haut, du fait de ses résistances multiples, est devenu un défi majeur de santé publique [15][23].

Comment en est-on arrivée à un tel niveau de résistance bactérienne aux antibiotiques ? Quelles sont les différentes raisons ayant favorisé son apparition ou contribué à son extension ?

1.4.2. Antibiogramme et classification des niveaux de résistance

La CMI est un bon prédicteur de l'efficacité d'un antibiotique sur une espèce bactérienne, et plusieurs méthodes de détermination de la CMI existent :

- La méthode par dilution en milieu solide : l'antibiotique est incorporé dans un milieu gélosé coulé en boîtes de Pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation pendant 24h à 37°C, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique. La méthode est réalisée avec une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2 [11] [17].

- La méthode par dilution en milieu liquide : on distribue dans une série de tubes des concentrations décroissantes d'antibiotique (progression géométrique de raison 2). Dans un second temps, un inoculum d'un volume permettant d'obtenir une concentration finale de bactéries identique dans chaque tube est ajouté. On laisse ensuite incuber 18h à 37°C avant d'examiner les tubes. La CMI est définie comme la plus faible concentration inhibant toute croissance bactérienne visible à l'œil nu (liquide trouble). Une variante de cette méthode consiste à utiliser des microcupules en plaque au lieu de tubes [11] [17].

- La méthode de l'E-test® : c'est une méthode par diffusion en milieu gélosé. Des bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotique sont déposées sur une gélose préalablementensemencée par une culture bactérienne. Après incubation la CMI peut être lue sur la zone de lecture directe de la CMI [11].

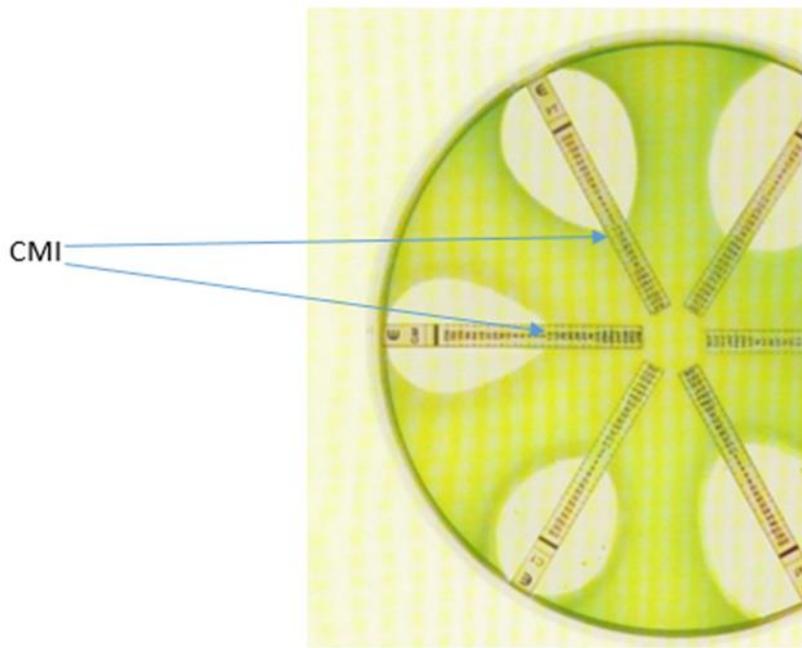


Figure 6 : E-test® [17]

La CMI est importante pour l'établissement d'un antibiogramme. On peut définir l'antibiogramme comme la détermination des CMI d'un groupe d'antibiotiques vis-à-vis d'un germe isolé chez un patient. Ce test a pour but de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques connus dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles ou acquises.

L'antibiogramme permet la classification en catégories cliniques de résistance d'une souche bactérienne [24]. En effet, une souche bactérienne isolée ponctuellement dans un prélèvement pathologique peut être classée sensible (S), intermédiaire (I), ou résistante (R) pour un antibiotique donné :

- Les souches catégorisées sensibles (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée.
- Les souches catégorisées intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible dans le cas d'un traitement par voie systémique avec

la posologie recommandée. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel la seule valeur de la CMI n'est pas prédictive du succès thérapeutique.

- Les souches catégorisées résistantes (R) : il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose [11].

Certains antibiogrammes étudient la sensibilité aux antibiotiques par l'intermédiaire d'une mesure indirecte de la CMI. Les techniques qui peuvent être citées sont :

- La méthode par diffusion en milieu gélosé ou antibiogramme standard : des disques de papier buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation pendant 18h à 37°C, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. La mesure du diamètre en mm de ces plages d'inhibition permet par l'intermédiaire d'une courbe de concordance, pré-établie à l'avance sur un grand nombre de souches, de déduire la CMI afin de catégoriser la résistance du germe étudié. Il faut insister sur le fait que ce test a pour but de catégoriser les souches, et non de calculer la CMI [11] [17].

Pour les principaux agents microbiens, la comparaison de la CMI à des valeurs critiques des concentrations basse (c) et haute (C), et des diamètres d'inhibition correspondants (D,d) permet la catégorisation des niveaux de résistance selon les critères figurant dans le tableau VIII :

Tableau VIII : critères de catégorisation selon les valeurs critiques [25]

Catégories	CMI (mg /L)	Diamètres (mm)
S	$CMI \leq c$	Diamètre $\geq D$
R	$CMI > C$	Diamètre $< d$
I	$c < CMI \leq C$	$d \leq \text{Diamètre} < D$

- L'antibiogramme en milieu liquide : Cette méthode peut être entièrement automatisée. Chaque antibiotique est testé à deux concentrations différentes correspondantes aux concentrations critiques C et c, en milieu liquide. La croissance bactérienne est mesurée par lecture automatique, et est couplée à un système informatique pour catégoriser les niveaux de résistance [17].

D'un point de vue bactériologique, on dit qu'une souche est résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce. Il faut donc tenir compte d'un effet dose. On parle de bas niveau de résistance si la croissance est stoppée par de faibles concentrations d'antibiotique et de haut niveau de résistance si de fortes concentrations sont nécessaires

Enfin, l'antibiogramme permet de déterminer le phénotype de résistance, c'est-à-dire l'expression phénotypique de la résistance de ce germe à un ensemble d'antibiotiques, et par là-même de suspecter le ou les mécanismes de résistance. L'étude du phénotype peut aussi représenter une aide à l'identification des bactéries, ou à la mise en évidence de souches épidémiques ou responsables d'infections nosocomiales. [11].

1.4.3. Contributions humaines à l'antibio-résistance

Aujourd'hui, le phénomène de résistance bactérienne est connu pour toutes les familles d'antibiotiques.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à certaines molécules, on parle alors de résistance naturelle, innée ou intrinsèque. Elles possèdent un génotype qui les rend insensibles à ces agents. On peut citer par exemple le cas des antibiotiques aminosides nécessitant une phosphorylation oxydative pour être actifs. Les bactéries utilisant un métabolisme anaérobie seront naturellement résistantes face à ces médicaments. La résistance naturelle concerne donc toutes les souches d'une même espèce, et constitue une caractéristique génétique de cette espèce. Le spectre clinique d'un antibiotique correspond

au listing des germes naturellement sensibles, intermédiaires ou résistants à cet antibiotique [11].

Au contraire de la résistance naturelle, la résistance acquise désigne l'acquisition suite à l'emploi d'antibiotiques d'une résistance pour une souche naturellement sensible. Elle ne concerne que quelques souches d'une même espèce mais peut s'étendre à d'autres bactéries : sa fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace (région, ville, hôpital ou même service). Elle constitue un marqueur épidémiologique [11].

L'apparition de ce phénomène de résistance acquise et les causes de son extension sont multifactorielles. L'utilisation massive et répétée des antibiotiques en santé humaine et animale a généré une pression de sélection sur les bactéries, entraînant ainsi la survie des bactéries résistantes. Il faut bien comprendre que ce n'est pas l'antibiotique qui est inducteur de la résistance ; il ne fait que sélectionner un système déjà existant [26]. Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe de bactéries, les cellules sensibles meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer : leur population ne prend pas d'expansion, mais ces bactéries ne sont pas tuées. Normalement, l'effet du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisant pour freiner leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsqu'on retire le médicament trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance. Les bactéries résistantes continuent de se développer même lorsqu'elles sont exposées au médicament, de sorte que l'infection continue et que le traitement est inefficace. Les génomes bactériens peuvent évoluer par transfert de gènes qui peuvent diffuser à l'intérieur d'une même espèce ou entre espèces. Les bactéries ayant acquis un gène de résistance deviendront progressivement résistantes à un antibiotique auquel elles étaient initialement sensibles.

Les bactéries non pathogènes qui résistent aux antibiotiques peuvent aussi constituer une source de gènes de résistance qui pourront être transférés à d'autres bactéries, potentiellement des bactéries pathogènes. On peut prendre pour exemple le cas des streptocoques buccaux (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*,...), naturellement

présents dans la flore buccale humaine, qui peuvent transférer des gènes de résistance à *Streptococcus pneumoniae*.

Par ailleurs, les antibiotiques auront le même effet sur les bactéries non pathogènes que sur les bactéries pathogènes que peut héberger un organisme humain. Cela peut aboutir à un déséquilibre de la flore commensale et favoriser l'émergence de bactéries pathogènes. On peut citer l'exemple de *Clostridium difficile*. En effet de nombreux antibiotiques oraux (les pénicillines et les céphalosporines par exemple) peuvent modifier la flore gastro-intestinale naturelle et favoriser l'émergence de ce pathogène qui peut causer des diarrhées post-antibiotiques ou encore des colites pseudo-membraneuses. Depuis 2000, une augmentation des cas d'infections est constatée et ceci est dû notamment à la pression de sélection par les antibiotiques.

En conclusion cette pression de sélection antibiotique permet l'émergence de bactéries résistantes, qui dans un biotope contenant cet antibiotique, seront favorisées par rapport aux bactéries sensibles [27].

Le mésusage et l'abus de consommation des antibiotiques qui contribuent à l'amplification de la résistance peuvent prendre plusieurs formes :

- Prescription inappropriée d'un antibiotique : pour lutter contre une infection non bactérienne (virale par exemple), ou pour traiter une infection par une bactérie résistante à cet antibiotique par exemple. L'absence d'analyse bactériologique avant la mise en place du traitement peut contribuer à ce problème [26].
- Utilisation d'une dose trop faible ou d'une durée de traitement trop courte : la souche bactérienne sera alors en contact avec l'antibiotique, mais en raison d'une faible exposition, elle ne sera que partiellement éliminée. Les bactéries tolérantes seront alors capables de proliférer à nouveau. L'utilisation d'une monothérapie alors qu'une association aurait été nécessaire contribue aussi à pression de sélection [26].

- Les antibiotiques sont sur-utilisés dans le domaine vétérinaire, non seulement pour le traitement d'une pathologie déclarée, mais surtout afin de prévenir l'apparition de maladies dans un élevage, ou pour faire grossir les animaux plus vite. Cela s'applique aussi à la culture de fruits et légumes. Certains cultivateurs d'arbres fruitiers, par exemple, utilisaient des antibiotiques pour lutter contre le « feu bactérien ». Tout cela a pour conséquence la présence d'antibiotiques dans les aliments et l'eau que l'homme absorbera quotidiennement en petites quantités [26] [28] [29].

- Persistance environnementale de l'antibiotique
 - La gestion des déchets et effluents hospitaliers ou issus de l'industrie pharmaceutique peut aussi être source de problème. Il peut y avoir des résidus d'antibiotiques dans l'eau évacuée par exemple. Les établissements de soins représentent une situation encore plus problématique étant donnée la présence, en plus de médicaments, de désinfectants dans les rejets, ou même de bactéries pathogènes. L'évacuation conjointe d'antibiotiques et de bactéries pathogènes crée une liaison dangereuse pouvant augmenter la compétitivité de ces microorganismes au sein d'habitats naturels [29] [15].

 - Les déchets domestiques peuvent aussi comporter des antibiotiques et contaminer l'environnement. Par exemple, certains antibiotiques s'éliminant par voie urinaire, on en retrouvera alors des traces dans les eaux usées [29] [15].

 - L'usage des antibiotiques dans les fermes, avec les déjections d'animaux traités et l'épandage, participent également à ce problème de contamination environnementale [29] [15].

- Une mauvaise hygiène du personnel soignant, du matériel, des locaux et des patients d'un hôpital ou établissement communautaire peut participer aussi en représentant des situations à risques et une source d'antibio-résistance pour les personnes fréquentant ces lieux. On parle d'infection nosocomiale pour désigner une infection contractée dans un établissement de santé [28].

- Enfin, des études suggèrent qu'il y a un lien entre l'utilisation de certains antiseptiques ou désinfectants, s'ils ne sont pas utilisés à des concentrations suffisantes pour tuer toutes les bactéries, et l'apparition d'antibio-résistance. Les biocides, étant utilisés en grande quantité et rejetés avec les eaux usées, sont présents partout dans l'environnement à faibles concentrations. La crainte est que cela puisse conduire à la survie sélective de bactéries résistantes. Les antibiotiques et les biocides fonctionnent de façon similaire et différents mécanismes auraient permis à certaines bactéries de devenir résistantes aux deux à la fois. Cela suscite des inquiétudes à propos de l'utilisation indiscriminée et souvent inappropriée de biocides dans des situations où ils ne sont pas nécessaires, ceux-ci pouvant contribuer au développement et à la persistance de la résistance [30] [31].

Les facteurs dépendant de l'hôte participent également à l'émergence d'un phénotype de résistance, tels que le site de colonisation initiale, la présence d'une forte densité bactérienne dans les différents types de flores commensales, le portage prolongé de souches résistantes, une mauvaise observance d'un traitement antibiotique, ou le statut immunitaire [28].

Les différents mécanismes généraux de résistance seront envisagés successivement dans la partie suivante.

2. Les mécanismes généraux de la résistance aux antibiotiques

2.1. Conditions d'activité des antibiotiques

Afin de pouvoir exercer son activité antibactérienne, un antibiotique doit :

- Atteindre sa cible, et donc pénétrer la membrane externe, la paroi, et la membrane cytoplasmique.
- Persister à des concentrations suffisantes.
- Reconnaître la cible.

Les bactéries développent des mécanismes afin d'empêcher l'une ou l'autre de ces étapes, et ainsi permettre l'émergence de résistances aux antibiotiques [32].

2.2. Support génétique de la résistance

Comme énoncé précédemment, tandis que la résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique de la bactérie, la résistance acquise ne concerne qu'une proportion plus ou moins importante et variable dans le temps d'une espèce ou d'un genre [11].

Le cas qui nous intéresse ici est celui de la résistance acquise. Ces gènes de résistance peuvent provenir de chromosomes d'autres espèces, ou être portés par des éléments mobiles (transposons, plasmides, intégrons) et être acquis par conjugaison surtout, mais également par transformation, transduction, transposition. L'acquisition de la résistance peut également être la conséquence d'une mutation chromosomique [11] [33].

2.2.1. Résistance par mutation chromosomique

La résistance dépend d'une mutation au niveau du chromosome bactérien. Cette mutation aura pour conséquence la modification ou la perte d'un gène pouvant entraîner soit une modification de la perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit une modification de la cible pariétale ou intracellulaire de l'antibiotique [11].

Ces résistances mutationnelles sont [34] :

- Spontanées : elles préexistent à l'utilisation de l'antibiotique et sont donc indépendantes de celui-ci.
- Stables : se transmettent à la descendance (transfert vertical).
- Spécifiques : elles n'intéressent qu'une famille d'antibiotiques ou un seul antibiotique à la fois.
- Rares : le taux de mutation se situe habituellement entre 10^{-7} et 10^{-8} .

La résistance par mutation est peu répandue en clinique. Elle concerne en effet moins de 20% des résistances acquises. Le risque de sélection est d'autant plus grand que la population est abondante, et il est surtout à craindre lors de la prescription en monothérapie d'un antibiotique vis-à-vis duquel la bactérie peut posséder un taux de mutations élevé. Les antibiotiques les plus concernés sont les quinolones, la fosfomycine, ou les rifamycines. L'utilisation de l'antibiotique sélectionne les souches résistantes et la parade consiste donc à associer les antibiotiques. Ce type de résistance est observé, entre autres, chez les mycobactéries [11] [33].

2.2.2. La résistance extrachromosomique

2.2.2.1. Le transfert horizontal de gènes

Aussi appelé transfert latéral de gènes, ce processus permet à un organisme d'intégrer du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Ce mécanisme joue un rôle dans l'expansion de la résistance extra-chromosomique. Il s'oppose au transfert vertical. Les éléments échangés sont des éléments génétiques mobiles, des plasmides (cas le plus fréquent), des transposons ou des intégrons [11] [34].

Les plasmides sont des molécules d'ADN indépendantes du chromosome et capables d'autoréplication. Ils peuvent être présents en multicopies chez une bactérie et des plasmides différents peuvent cohabiter au sein de la même bactérie. Un plasmide peut porter plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques conférant ainsi en bloc une multirésistance. Certains plasmides possèdent un très large spectre d'hôte [36].

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur propre transfert d'un élément génétique (chromosome ou plasmide) à un autre (on parle de « gènes sauteurs »). Ils peuvent s'intégrer au chromosome de la bactérie. Ces éléments mobiles peuvent servir de véhicule aux gènes de résistance et permettre leur dissémination [36].

Il a été découvert plus récemment que les gènes de résistances extra-chromosomiques pouvaient aussi être transmis par les intégrons (par transduction). Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Les cassettes sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un mécanisme de recombinaison spécifique de site médié par une intégrase [36]. Ces intégrons sont en général portés par des plasmides ou des ICE (*integrative conjugative element*).

Les principaux mécanismes de transfert entre bactéries sont la conjugaison, la transformation, la transduction et la transposition. Ces transferts d'ADN bactérien doivent être suivis de recombinaison génétique dite légitime donc viable [26] [35] [4].

2.2.2.1.1. La conjugaison [35] [4]

La conjugaison est un processus sexuel strict qui nécessite un contact préalable et l'appariement entre deux bactéries de sexe différent avec la formation d'un pont cytoplasmique permettant les échanges bactériens, dont celui du chromosome. Le facteur F, facteur de sexualité ou fertilité, est nécessaire à ce mécanisme. Ce facteur permet la synthèse de pili sexuels et donne la polarité au chromosome. Le transfert d'ADN chromosomique est à sens unique, orienté, progressif et quelquefois total. Le transfert de gènes par conjugaison est un facteur majeur d'évolution du patrimoine génétique bactérien et joue un rôle essentiel en bactériologie médicale, notamment dans la résistance aux antibiotiques.

Les caractéristiques de la conjugaison sont :

- La spécificité : le transfert d'ADN chromosomique suivi de recombinaison ne se produit qu'entre bactéries d'une même espèce, et est limité, en particulier aux espèces à Gram négatif telles *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Streptococcus*.
- La différenciation sexuelle : comme évoqué plus haut, le transfert, qui est à sens unique, repose sur la présence chez la bactérie donatrice du facteur F à laquelle il confère la polarité ou le caractère mâle. Le facteur sexuel est le premier plasmide connu. L'information génétique qu'il porte code pour la biosynthèse de pili sexuels, pour son insertion possible dans le chromosome bactérien et pour la mobilisation de ce dernier vers des bactéries réceptrices.
- Le contact ou l'appariement : le transfert chromosomique n'est possible qu'après appariement par couple des bactéries donatrice et réceptrice. Il faut d'abord intervenir les pili sexuels qui reconnaissent par leurs extrémités les zones de contact à la surface des bactéries réceptrices et s'y fixent puis se rétractent en rapprochant les deux types de bactéries. Ils permettent ainsi leur contact et la formation d'un pont cytoplasmique de 100 à 300 μm par lequel va s'opérer le transfert chromosomique. Cette phase individualise donc ce mode de transfert.

- Le transfert de l'ADN : le pont cytoplasmique formé, le transfert génétique peut commencer. Il ne porte d'abord que sur un brin d'ADN, ce qui permet de restaurer l'intégrité du génome de la bactérie donatrice par un processus de réplication asymétrique. Ce processus de réplication asymétrique a lieu tout près du pont cytoplasmique et met en jeu un site réplicateur spécifique.
- N'importe quel gène bactérien peut être transféré.
- Certains plasmides sont capables d'assurer tout seul leur transfert par conjugaison. On les appelle plasmides conjugatifs.

2.2.2.1.2. La transformation [35] [4]

La transformation est le transfert passif d'ADN (ou exogénote) d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice, dite en état de compétence. Le transfert, qui est partiel et limité à quelques espèces bactériennes, entraîne l'acquisition par la bactérie réceptrice de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles. Un fragment d'ADN étranger libéré d'une bactérie (par lyse, ou libération active) est absorbé par une autre cellule bactérienne. Cette absorption d'ADN est suivie d'une recombinaison génétique.

Ce modèle a permis de démontrer que l'ADN était le support chimique de l'hérédité en 1944.

La transformation naturelle ou physiologique (opposée à la transformation artificielle qui est précédée du traitement chimique ou enzymatique de la paroi bactérienne avant sa mise en contact avec l'ADN) exige l'état de compétence de la bactérie réceptrice, qui n'apparaît qu'à certains stades de la division cellulaire et seulement chez une fraction de la population bactérienne. Les différentes phases sont les suivantes : il y a apparition de l'état de compétence chez une bactérie réceptrice qui va ensuite pouvoir fixer l'ADN donneur dans son génome. Cette absorption d'ADN polymérisé est suivie d'une recombinaison génétique

avec acquisition de nouveaux caractères génétiques stables, donc transmissibles à la descendance dénommés recombinants ou transformants.

Ce transfert naturel d'ADN bactérien est limité à quelques espèces telles que *Streptococcus* dont *S. pneumoniae*, *Neisseria*, *Haemophilus*. De plus, il est partiel. En effet seul une partie de l'exogénote (environ 1 à 2% du génome) pénètre et se recombine, et ce, uniquement si les bactéries impliquées sont génétiquement très proches.

2.2.2.1.3. La transduction [35] [4]

La transduction est le transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages (ou phages). Ceux-ci sont des virus de bactéries, qui existent sous la forme virulente ou tempérée.

Les phages virulents se multiplient dans la bactérie et la lysent alors que les phages tempérés s'intègrent dans le chromosome bactérien sans induire la réplication et sont répliqués en même temps que lui. Le bactériophage est alors appelé prophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène. Dans une population de bactéries lysogènes, un prophage se libère de temps à autre du chromosome bactérien, devient virulent, se multiplie, provoque la lyse de la bactérie et peut infecter de nouvelles bactéries. Si, au cours de sa libération, le prophage emporte avec lui plusieurs gènes bactériens, il peut y avoir transfert par le bactériophage de gènes bactériens d'une bactérie lysogène à une autre bactérie lysogène.

Lorsque les gènes transférés (pas plus de 1 à 2 % du génome de la bactérie lysogène) s'intègrent dans le chromosome de la bactérie réceptrice et que celle-ci les transmet à sa descendance, on dit que la transduction est complète ou généralisée.

La transduction spécialisée ou localisée est une transduction au cours de laquelle seulement certains gènes du donneur peuvent être transférés au receveur. Elle est médiée par des phages lysogéniques ou tempérés et les gènes qui sont transférés dépendent d'où le

prophage est inséré dans le chromosome, et ce sont toujours ces mêmes gènes qui sont transmis.

Lorsque les gènes transférés ne sont pas intégrés dans le chromosome, ce qui est fréquent, on dit que la transduction est abortive. Dans ce cas, les gènes passent de la cellule mère à une seule cellule fille, etc... Il n'y a pas généralisation du caractère transféré à l'ensemble des descendants.

Dans certains cas, le génome du bactériophage apporte par lui-même un nouveau caractère très important pour la bactérie réceptrice, par exemple, la sécrétion de la toxine diphtérique, la sécrétion de la toxine érythogène du streptocoque A ou la présence de certains facteurs antigéniques. On dit alors qu'il y a eu conversion lysogénique.

La conversion et la transduction sont des phénomènes qui font tous deux intervenir un bactériophage. Mais, dans le premier cas, c'est le génome du bactériophage qui est responsable du nouveau caractère acquis par la bactérie alors que dans le second cas, le bactériophage a seulement un rôle de vecteur et le génome transféré provient d'une autre bactérie.

2.2.2.1.4. La transposition [35] [4]

La transposition est l'intégration directe d'une séquence de gènes de taille limitée au sein d'un génome (chromosomique ou plasmidique), en l'absence d'homologie de séquence nucléotique (recombinaison illégitime). Les gènes qui s'ajoutent de cette manière sont dits transposables et s'organisent en structures appelées transposons qui portent les déterminants de la transposition (excision, intégration, transposition) et des gènes qui codent pour d'autres fonctions, par exemple la résistance aux antibiotiques.

2.2.2.2. Généralités

Les résistances par acquisition de plasmides ou de transposons sont [11] [34] :

- Fréquentes : elles concernent plus de 80% des résistances acquises.
- Transférables entre bactéries, même de différentes espèces, par simple contact ou par l'intermédiaire d'un bactériophage.
- Non spécifiques : elles peuvent toucher plusieurs groupes d'antibiotiques. De plus, l'usage d'un seul antibiotique dont la résistance est codée par un gène du plasmide sélectionne les souches résistantes à toutes les molécules dont le gène de résistance se trouve sur le plasmide, ce qui entraîne la sélection rapide de souches polyrésistantes.
- Epidémiques et explosives.

Les mécanismes de résistances qui résultent de ces phénomènes extrachromosomiques sont [11] :

- La diminution de la concentration cellulaire de l'antibiotique.
- L'inactivation de l'antibiotique.
- La modification de la cible de l'antibiotique.
- La substitution d'une cible sensible par une cible insensible.

Dans ces cas de résistance, l'association d'antibiotiques n'a pas le même intérêt.

2.3. Le phénomène de tolérance aux antibiotiques

Il correspond à une augmentation très marquée de la CMB de l'antibiotique vis-à-vis du germe, alors que son effet bactériostatique semble peu ou pas touché. Les souches tolérantes cessent de se développer en présence d'un antibiotique : elles ne prennent pas d'expansion mais elles ne sont pas tuées. Normalement, l'effet du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisant pour stopper leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsque la durée du traitement est trop courte, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance [11] [27].

2.4. Mécanismes biochimiques de résistances aux antibiotiques

Qu'ils soient d'origine extra-chromosomique ou inscrits dans le chromosome bactérien, ces mécanismes sont nombreux. Plusieurs mécanismes sont souvent impliqués simultanément dans la résistance aux antibiotiques.

2.4.1. Mécanismes d'inactivations enzymatiques de l'antibiotique

Ce mécanisme est le plus fréquent et concerne toutes les classes majeures d'antibiotiques.

Des enzymes, produites par les bactéries, inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant.

2.4.1.1. Les β -lactamases

Comme leur nom l'indique, elles inactivent les antibiotiques de la famille des β -lactamines.

Ces enzymes sont capables d'hydrolyser le cycle β -lactame entraînant ainsi l'inactivation de l'antibiotique.

On distingue plusieurs types.

2.4.1.1.1. Les pénicillinases

Elles hydrolysent les pénicillines mais épargnent la plupart des céphalosporines (sauf les céphalosporines de première génération), les monobactames, les carbapénèmes. Elles sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique et tazobactam) [33].

Les pénicillinases chromosomiques sont constitutives d'espèces, et confèrent à ces bactéries une résistance naturelle. Au contraire des enzymes inductibles, ces enzymes sont produites en permanence au sein de la bactérie. On les retrouve par exemple chez *Klebsiella pneumoniae*. Le bas niveau de production de ces enzymes fait que les bactéries sont résistantes aux amino- et carboxypénicillines, mais restent sensibles aux autres β -lactamines [11].

Les pénicillinases plasmidiques confèrent à la bactérie une résistance acquise. Ces pénicillinases plasmidiques ne diffèrent des pénicillinases chromosomiques qu'au niveau de leur production beaucoup plus élevée, induisant une hydrolyse des uréidopénicillines et céphalosporines. La pénicillinase de *Staphylococcus aureus* est inductible, c'est-à-dire que sa production est accrue en présence de certaines β -lactamines. Elle est extracellulaire, c'est-à-dire excrétée par la bactérie [11] [34].

2.4.1.1.2. Les céphalosporinases

Ce sont des β -lactamases chromosomiques produites naturellement à bas niveau par un certain nombre d'espèces. Leur localisation est périplasmique. On les retrouve chez les *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Elles rendent ces espèces résistantes aux aminopénicillines et aux C1G mais n'altèrent pas la sensibilité à la plupart des C2G, aux C3G ainsi qu'aux acyluréidopénicillines, monobactames et carbapénèmes [11] [34].

La production de céphalosporinase chromosomique est souvent inductible. Le gène qui régule leur production est soumis au contrôle d'un répresseur dont l'action peut être levée par des "inducteurs" : le gène est alors activement transcrit et la production de l'enzyme augmente. Ces inducteurs sont des β -lactamines (imipénème, céfoxitine). Le caractère inductible de cette production peut être observé sur une boîte d'antibiogramme : en plaçant un disque de C3G (par exemple de la ceftazidime) à côté d'un disque d'imipénème ou de céfoxitine, on obtient une image d'antagonisme avec diminution de la zone d'inhibition autour du disque de C3G en regard du disque d'imipénème ou de céfoxitine, comme le montre la figure 7.



Céphalosporinase inductible : IPM = Imipénème, CAZ = Ceftazidime

Figure 7 : antibiogramme montrant le caractère inductible de la production de céphalosporinase [34]

En pratique, *in vivo*, l'induction de la production de céphalosporinase ne paraît pas altérer l'efficacité thérapeutique des C3G et n'est pas responsable d'échec clinique [11] [34].

Les céphalosporinases dérégulées sont produites par certaines espèces telles que *Pseudomonas aeruginosa*, ou *Enterobacter*. Ce sont des céphalosporinases inductibles pouvant subir une mutation génétique ayant pour conséquence leur synthèse accrue, indépendamment de la présence d'un inducteur. C'est un mécanisme irréversible. Sa production à haut-niveau entraîne une résistance à toutes les β -lactamines, sauf à l'imipénème. Ce processus est responsable d'échec thérapeutique et constituerait chez *Pseudomonas aeruginosa* la première cause de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération [11] [34].

2.4.1.1.3. Les β -lactamases à spectre étendu

Ces enzymes correspondent à la mutation de certaines pénicillinases. Elles sont plasmidiques, transférables, et sensibles aux inhibiteurs enzymatiques. Elles hydrolysent toutes les β -lactamines jusqu'aux C3G mais respectent l'imipénème [34] [33].

On les trouve surtout chez *Klebsiella pneumoniae* et plus rarement chez *Enterobacter*, ou *Escherichia coli* [34].

2.4.1.1.4. Les carbapénémases

Elles hydrolysent les carbapénèmes, et sont d'origines plasmidiques. On peut les rencontrer notamment chez *Pseudomonas aeruginosa* [33].

2.4.1.1.5. Variants enzymatiques

Des modifications dans la structure d'une β -lactamase, intervenant à la suite d'une ou de plusieurs mutations affectant le gène codant pour l'enzyme, peuvent conduire à un élargissement du spectre d'hydrolyse. Par exemple la pénicillinase plasmidique TEM, retrouvée chez les entérobactéries, peut devenir une β -lactamase à spectre étendu après substitutions de certains acides aminés. D'autres mutations peuvent altérer la sensibilité de

la β -lactamase TEM aux inhibiteurs. Ces variants résistants à l'acide clavulanique sont dénommés des TRI (pour TEM Résistant aux Inhibiteurs) [33][34].

2.4.1.2. Les enzymes inactivant les aminosides

Dans ce cas, l'inactivation enzymatique repose sur l'action de trois groupes d'enzymes, les aminosides-phosphotransférases (APH), les aminosides-nucléotidyl transférases (ANT), et les aminosides-acétyl transférases (AAC), qui catalysent respectivement la phosphorylation des groupements hydroxyles (OH), la nucléotidylation des groupements hydroxyle, et l'acétylation des groupements aminés (NH₂). Ces enzymes sont constitutives, intracellulaires, non diffusibles et codées le plus souvent par un plasmide associé ou non à un transposon, donc transférables. Elles ne modifient l'antibiotique qu'après sa pénétration dans la cellule bactérienne [11] [33] [34].

Chaque enzyme reconnaît un certain nombre d'antibiotiques qu'elle modifie, et le niveau de résistance varie selon la classe d'enzyme et la cellule hôte. Seules les APH confèrent un haut niveau de résistance mais la présence d'une enzyme est suffisante pour entraîner une résistance *in vivo*, même si celle-ci n'est pas toujours décelable *in vitro* sur l'antibiogramme. Il convient donc d'étudier le comportement de la souche en présence de différents aminosides, c'est-à-dire d'établir le phénotype de résistance, pour tester la sensibilité de la bactérie [11] [33] [34].

Il est toutefois difficile de déduire le génotype de la bactérie du phénotype de résistance observé car chaque enzyme peut modifier plusieurs antibiotiques mais chaque bactérie peut produire des enzymes différentes puisqu'elle peut héberger plusieurs plasmides [34].

Cette résistance peut être d'origine naturelle chez certaines entérobactéries.

2.4.1.3. *Inactivation des macrolides-lincosamides-streptogramines* [34]

Ce phénomène découvert récemment est relativement peu fréquemment observé en bactériologie clinique.

Il y a spécificité des enzymes, donc il n'y pas de résistances croisées entre ces molécules et les résistances qu'elles occasionnent restent limitées aux antibiotiques cibles.

Les enzymes inactivant spécifiquement les macrolides sont exceptionnelles et ont été décrites dans des souches d'entérobactéries pour lesquelles ces antibiotiques ne constituent pas un traitement habituel.

On a également décrit de tels types d'enzymes chez les Staphylocoques.

2.4.1.4. *Inactivation des quinolones*

Certaines fluoroquinolones, comme la norfloxacin ou la ciprofloxacine, possèdent un noyau piperazinyl en position 7 dont l'atome d'azote n'est pas substitué. Cet atome d'azote constitue la cible d'un variant enzymatique d'une acétylase (enzyme qui catalyse l'acétylation d'un groupement NH₂). Ce variant, se distingue de l'enzyme parentale par une double substitution d'acides aminés et par un spectre d'acétylation élargi vers la norfloxacin et la ciprofloxacine. Ce variant confère un bas niveau de résistance à ces antibiotiques [33]. On retrouve ceci notamment chez certaines entérobactéries.

2.4.2. Modification de la pénétration des antibiotiques

Cette résistance concerne surtout les bactéries à Gram négatif, et entraîne une diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible [37].

2.4.2.1. Mécanismes d'entrée des antibiotiques dans la cellule bactérienne

2.4.2.1.1. Pénétration à travers la paroi et/ou la membrane externe

Cette pénétration peut se faire principalement par deux mécanismes : l'adsorption et la diffusion passive à travers la paroi [11].

Pour agir l'antibiotique doit pénétrer dans la bactérie et tout facteur altérant la perméabilité cellulaire est cause de résistance [34].

Chez les bactéries à Gram positif, les antibiotiques diffusent librement à travers le peptidoglycane qui constitue la paroi de ces bactéries [34].

Chez les bactéries à Gram négatif, au contraire, la barrière constituée par le lipopolysaccharide de la membrane externe s'oppose à la pénétration des antibiotiques mais des porines, des protéines formant des canaux, permettent le passage de molécules hydrophiles comme les pénicillines à large spectre, les céphalosporines, les aminosides, les phénicolés ou les tétracyclines [34] [11].

2.4.2.1.2. Pénétration à travers la membrane cytoplasmique

Elle peut s'effectuer selon deux mécanismes : la diffusion passive à travers les phospholipides, qui ne nécessite pas d'énergie, ou un transport actif qui nécessitera de l'énergie [11].

2.4.2.2. Résistance par imperméabilité de la structure externe de la bactérie

Certaines bactéries produisent une capsule (ex. *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp.*, *Streptococcus sp.*) ou sécrètent un slime de nature polysaccharidique (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp.*) qui peuvent diminuer la diffusion des antibiotiques par un effet barrière ou une modification de la charge externe des bactéries. Il peut aussi y avoir une augmentation de l'épaisseur de la paroi (*Staphylococcus*) [11] [37].

On peut citer l'exemple des aminosides, dont la pénétration *in vitro* est ralentie chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sécrétrices d'alginate [11].

2.4.2.3. Perte de porines membranaires

Les modifications ou disparitions des porines entraînent une imperméabilité de la membrane externe pour les antibiotiques qui empruntent ce passage [11].

Ce phénomène est passif, et est par exemple impliqué dans la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème par fermeture de la porine D2 [37].

2.4.2.4. Résistance liée à une modification de la perméabilité de la membrane interne

Les altérations de la membrane cytoplasmique sont plus rarement incriminées.

L'exemple qui peut être cité est le cas du transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique, nécessitant l'intervention d'un mécanisme oxydatif qui peut être inactivé par mutation entraînant une résistance croisée à tous les aminosides (*Pseudomonas*, *E. coli*) ou par défaut d'oxygène expliquant la résistance naturelle à ces molécules des

bactéries anaérobies strictes, microaérophiles ou encore aérotolescentes à métabolisme fermentatif (par exemple *Streptococcus sp.*) [11].

2.4.3. Résistance par mécanisme d'efflux actif

Il s'agit d'un système actif reposant sur la présence de protéines particulières jouant le rôle de pompe permettant l'expulsion des molécules nocives pour la bactérie, dont les antibiotiques, dès qu'ils pénètrent dans la cellule bactérienne. Cela entraîne une diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible [33] [37].

De nombreux systèmes de ce type ont été identifiés chez les bactéries et rendus responsables de résistance à des antibiotiques très variés, ainsi qu'à des antiseptiques [11].

Une des caractéristiques de ce mécanisme est qu'il peut entraîner parfois la résistance simultanée à des antibiotiques non reliés structurellement, et ainsi constituer de véritables systèmes de multi-résistance. En général, les systèmes d'efflux spécifiques (ex. *Escherichia coli* et les fluoroquinolones) sont acquis par la bactérie et n'apportent rien d'autre qu'une résistance de haut-niveau vis-à-vis de l'antibiotique excrété. Les systèmes d'efflux multiples (ex. *Escherichia coli* et résistance aux quinolones, chloramphénicol, cyclines, et β -lactamines) seront, eux, présents naturellement chez l'espèce bactérienne. Leur fonction initiale est d'excréter les molécules toxiques présentes dans l'environnement de la bactérie. Ces systèmes peuvent être surexprimés en raison d'une mutation des gènes régulateurs, ce qui conduit à une résistance de bas-niveau à certains antibiotiques [11] [33].

Enfin, la résistance par efflux est souvent associée à une imperméabilité par altération des porines.

2.4.4. Résistance par modification ou substitution de la cible

Après l'entrée dans la bactérie, l'antibiotique doit en général se fixer sur sa cible pour agir.

Si cette cible est modifiée, cela entraîne une diminution de reconnaissance par l'antibiotique et une diminution de l'efficacité. La bactérie acquiert une résistance qui souvent s'étendra à toute une famille d'antibiotiques. Ce mécanisme est observé avec de nombreux antibiotiques et de nombreuses bactéries [34].

On peut observer une modification partielle de la nature de la cible.

Il peut également y avoir substitution de la cible par une cible de moindre affinité (changement total). Une quantité supérieure d'antibiotique sera nécessaire, pour le même effet : la CMI augmente [11].

La modification peut aussi consister en une modification quantitative de la cible. Une hyperexpression par exemple aura pour conséquence la nécessité d'utiliser une quantité supérieure d'antibiotique pour la même efficacité d'action [34].

2.4.4.1. Modifications des PLP

Les PLP sont les cibles des β -lactamines. La fixation de ces dernières entraîne une inactivation de l'enzyme et donc de la synthèse de la paroi.

Une résistance peut intervenir, soit par augmentation de la production de la PLP déjà présente, soit par synthèse de nouvelles PLP d'affinité diminuée [11].

Ce type de résistance est surtout observé chez les staphylocoques méticillino-résistants, chez les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et plus rarement chez les entérocoques.

Il s'agit de résistances mutationnelles (staphylocoques, entérocoques) ou acquises par transformation (pneumocoques) [34].

2.4.4.2. *Modification de la cible ribosomiale*

Les ribosomes sont le lieu des synthèses protéiques. Ils peuvent être altérés dans leur structure et leur fonctionnement par la fixation d'un antibiotique.

Une modification de la cible ribosomiale acquise par mutation diminue l'affinité du site de fixation de l'antibiotique et rend la bactérie résistante.

Ce mécanisme est responsable de résistances aux tétracyclines, aux macrolides et lincosamindes, aux phénicolés, à la fucidine et plus rarement aux aminosides [34].

2.4.4.3. *Altération de la synthèse des acides nucléiques*

L'ADN gyrase est une enzyme essentielle pour la réplication de l'ADN bactérien. En paralysant son activité, les antibiotiques de la famille des quinolones ont un effet bactéricide. Des mutations peuvent conduire à la production d'enzymes modifiées insensibles à ces antibiotiques.

L'ARN polymérase (transcriptase) est nécessaire à la synthèse des ARN messagers. Les rifamycines bloquent l'action de cette enzyme. Les résistances acquises par mutation sont dues à la production de transcriptase modifiée.

L'acide tétrahydrofolique est un coenzyme indispensable à la synthèse des acides nucléiques. La plupart des bactéries n'assimilent pas les folates exogènes et doivent donc en effectuer la synthèse. Celle-ci se fait à partir de l'acide paraaminobenzoïque (PAB) et de la ptéridine en deux étapes essentielles qui nécessitent l'intervention d'enzymes : la dihydroptéroïlsynthétase (DHPS) et la dihydrofolate réductase (DHFR). Les sulfamides inhibent la DHPS et le triméthoprimine la DHFR. Outre les résistances naturelles de *Enterococcus faecalis* pour les sulfamides et des *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Mycobacterium*, *Enterococcus* pour le triméthoprimine, on connaît de nombreuses résistances acquises par hyperproduction de PAB, de DHPS, de DHFR, par synthèse directe de la thymine à partir de la thymidine, par modification de la DHPS ou de la DHFR fixant moins bien les sulfamides ou le triméthoprimine ou encore par diminution de la pénétration des sulfamides.

Ces résistances sont acquises par mutation ou codées par des plasmides ou des transposons [34].

2.4.4.4. *Modification du précurseur du peptidoglycane*

Ce mode de résistance se manifeste chez les entérocoques, leur procurant une résistance aux glycopeptides. La résistance consiste au remplacement de l'acide aminé D-Ala terminal du précurseur du peptidoglycane, par un groupement lactate avec pour conséquence de rendre les glycopeptides moins affins [38].

2.4.4.5. *Modification enzymatique de la cible*

Ce mécanisme est impliqué dans la résistance aux macrolides. Il est lié à la production de méthylases dont les gènes sont plasmidiques ou chromosomiques. Cette enzyme va méthyler la sous-unité 50s des ribosomes, et ainsi empêcher les macrolides de s'y fixer. Ce phénomène s'observe chez des bactéries à Gram + (ex. Staphylocoques) [32].

2.5. Résistance aux antibiotiques par développement de biofilms

De nombreux problèmes sont associés au développement des biofilms en milieu médical, et ont pour origine leur résistance extrêmement élevée aux agents antibactériens que ce soit les antibiotiques ou les désinfectants. Cette résistance accrue, multifactorielle, est liée aux conditions de vie dans le biofilm (hétérogénéité, accès aux nutriments, oxygène etc.) ; elles modifient les propriétés physiologiques des micro-organismes et induisent des mécanismes de résistance spécifiques qui s'ajoutent aux mécanismes de résistance connus.

La résistance élevée des biofilms aux agents anti-bactériens pourrait également reposer sur la présence d'une subpopulation de bactéries résistantes, capables de résister à de fortes concentrations d'antibiotiques. Cette configuration d'agglomération de colonies favorise les transferts de gènes de résistance entre bactéries. Ainsi, alors que les progrès de la médecine moderne permettent de lutter efficacement contre de nombreuses maladies infectieuses, les résistances bactériennes liées à la présence de biofilms échappent largement à ce type de traitements. Les antibiotiques sont en effet très peu efficaces dès lors qu'il existe un biofilm et les symptômes peuvent réapparaître une fois le traitement fini [26].

2.6. Persistance des bactéries

Il y a persistance du germe dans l'organisme, même en présence de l'antibiotique. En effet lors d'un traitement antibiotique, une petite fraction des cellules bactériennes, dites persistantes, ne sera pas tuée. La persistance étant réversible, ces cellules persistantes pourront revenir dans un état normal une fois le traitement antibiotique terminé. Elles auront alors la capacité de se multiplier et de générer une nouvelle infection. Ce mécanisme de résistance implique la perte ou la diminution structurelle ou fonctionnelle d'un gène. Le métabolisme bactérien diminue alors, et les antibiotiques ciblant en général une étape du métabolisme ont peu d'effet [11] [39].

2.7. Les mécanismes de résistances découverts récemment

2.7.1. La métallo- β -lactamase NDM-1

Cette enzyme a pour la première fois été identifiée en 2008 sur deux souches bactériennes provenant d'un patient suédois d'origine indienne, ayant subi une hospitalisation en Inde l'année précédente. La première souche était une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée à partir d'un prélèvement urinaire. L'autre souche était une souche d'*Escherichia coli* provenant d'un prélèvement fécal. Ces deux souches étaient multi-résistantes aux principaux antibiotiques, et l'analyse génétique a permis d'observer la présence du gène de résistance blaNDM-1 sur des plasmides de différentes tailles, transférables *in vitro* entre deux souches de bactéries. Ce gène codait pour une β -lactamase structurellement très différentes des autres, mais capables de la même fonction d'hydrolyse des β -lactamines [40].

Une étude approfondie a alors été menée par des scientifiques anglais, qui ont découvert les résultats suivants entre 2008 et 2009 :

- Au Royaume-Uni, sur 73 souches d'entérobactéries produisant des carbapénémases, 32 produisaient l'enzyme NDM-1. Au total 37 souches NDM-1 ont été découvertes. La plupart des souches étaient des *Klebsiella pneumoniae* (21) et des *Escherichia coli* (7). Les prélèvements contenant ces bactéries étaient le plus souvent urinaires, mais aussi sanguins, ou encore issus de lésions, notamment de brûlures. Au moins 17 patients avaient un historique de séjour en Inde ou au Pakistan dans l'année, et sur ces patients 14 avaient séjournés dans un hôpital du pays en question.
- 143 souches d'entérobactéries NDM-1 ont été identifiées en Inde et/ou au Pakistan. Ces souches étaient, comme précédemment, principalement des *K. pneumoniae* ou des *E. Coli*. L'analyse génétique de ces souches a permis de montrer qu'il s'agit d'une épidémie due à des souches différentes et que le gène de résistance avait donc diffusé.
- Ces souches sont de sensibilité aux antibiotiques variable, mais généralement multi-résistantes, voire résistantes à tous les antibiotiques [40].

A la fin de l'année 2009, on totalisait un nombre supérieur de souches NDM-1 dans les trois pays cités (70 au Royaume-Uni, 170 en Inde et au Pakistan) [41].

Cette étude a été publiée en 2010. Après sa publication d'autres souches d'entérobactéries NDM-1 ont été découvertes dans de nombreux pays, notamment la France (2 souches), l'Allemagne, les Pays-Bas, ou encore les Etats-Unis. Ce sont essentiellement des souches de *K. pneumoniae* et d'*E. Coli*. Ces souches sont toutes multi-résistantes, et surtout issues de prélèvements urinaires. Leur origine, le sous-continent indien, est clairement identifiée [41].

Une souche d'*Acinetobacter baumannii* productrice de NDM-1 a également été identifiée en 2010 en Inde, et indique qu'il est possible ce que gène de résistance se transmette entre des bactéries de différentes espèces [41] [42].

Tous ces éléments soulignent l'importance de la diffusion de cette résistance, qui est associée à des infections au taux de mortalité non négligeable. Sûrement très important dans la région indienne et au Pakistan, ce phénomène, n'a pour l'instant pas de caractère particulier de gravité pour la France. En revanche, son extension dans les années à venir est fort possible. Selon les experts, il serait bon de prendre des mesures dès maintenant, en effectuant, entre autre, un dépistage et un contrôle des porteurs sains parmi les patients hospitalisés de retour de l'étranger [41].

2.7.2. *Mycobacterium smegmatis* et le mécanisme de persistance dynamique

Des chercheurs suisses ont publié en 2013 les résultats d'une étude réalisée sur ce germe, proche de la bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* [43].

Ils ont découvert, après observation microscopique, que des bactéries persistaient en présence de molécule d'isoniazide, non en ralentissant leur métabolisme comme observé habituellement avec les autres bactéries, mais en continuant de se diviser. Cependant le

nombre de cellules restait stable. Ce résultat n'était qu'apparent, et était en fait l'expression d'un état dynamique équilibré entre la division de cellules et la mort d'autres cellules. Les cellules qui résistaient à l'isoniazide sont en fait celles dont le rythme de production de l'enzyme KatG est le plus lent. Cette enzyme est une catalase-peroxydase qui active l'isoniazide, celui-ci étant une prodrogue. Les biologistes ont montré que chaque bactérie produit cette enzyme de façon intermittente et aléatoire. Des phases de production peu fréquentes favoriseraient alors la résistance du fait qu'elles ne permettraient pas d'atteindre une quantité d'antibiotique activée létale pour la population bactérienne [39] [43].

2.8. La réponse SOS bactérienne : une voie efficace d'acquisition de résistance aux antibiotiques [44]

La réponse SOS bactérienne est une réponse globale de la réparation de dommages de l'ADN. C'est un mécanisme de régulation qui permet l'adaptation et l'évolution de la bactérie quand les conditions environnementales l'exigent. C'est un système induit à la suite d'un stress causant des dommages très importants à l'ADN bactérien et permettant la réparation de cet ADN et la reprise de la réplication. Ce système est régulé par deux acteurs principaux : un répresseur (LexA), fixé à ses sites de fixation en période d'homéostasie dans la région promotrice des gènes du régulon SOS et empêchant ainsi leur expression, et des gènes activateurs (RecA). Lorsqu'un brin d'ADN est endommagé, RecA se fixe sur le fragment d'ADN et entraîne ainsi par formation d'un filament nucléoprotéique, le clivage de LexA. Ce système de régulation est composé de protéines impliquées dans la réparation d'ADN dont les ADN polymérases. Ces dernières n'ayant pas d'activité de correction d'erreur, favoriseront l'introduction d'erreurs lors de la réparation de l'ADN et faciliteront ainsi l'émergence de mutations et l'adaptation des bactéries. De nombreux agents exogènes et endogènes peuvent induire la réponse SOS de façon indirecte ou directe (dommage à l'ADN) [44].

Selon l'étude de Sandra Da Re et Marie-Cécile Ploy [44], certains antibiotiques, en ayant un effet sur cette réponse SOS seraient aussi impliqués dans l'induction, l'acquisition et le

transfert de résistance. Tous les éléments cités dans les paragraphes suivants sont tirés de cette étude.

Plusieurs antibiotiques, comme la ciprofloxacine, l'ampicilline ou le triméthoprime induisent directement la réponse SOS à des concentrations sous-inhibitrices, chez certains microorganismes. Selon différentes études cela semble dépendre de la bactérie et de l'antibiotique. Par exemple, les aminosides induiront la réponse chez *Vibrio cholerae* mais pas chez *Escherichia coli* alors que la ciprofloxacine et l'ampicilline induiront la réponse chez les deux espèces. Il est donc difficile d'établir des généralités sur les capacités d'induction de la réponse SOS par tel ou tel antibiotique chez telle ou telle bactérie.

D'autres antibiotiques, tels que des aminosides, quelques fluoroquinolones, le métronidazole, des β -lactamines, peuvent induire de façon indirecte la réponse SOS par production de dérivés réactifs de l'oxygène qui entraînent un stress oxydatif chez la bactérie et des dommages à l'ADN, et ainsi activer la réponse SOS et conduire à l'apparition de résistances.

Au final les liens entre réponse SOS et résistance aux antibiotiques peuvent être la conséquence de :

- L'augmentation de la fréquence des mutations suite à l'activation de la réponse SOS, pouvant conduire à l'apparition de la résistance aux antibiotiques par les mécanismes biochimiques vu précédemment.
- L'expression de gènes de résistance normalement réprimés par LexA : pour illustrer ce mécanisme, le cas évoqué dans l'étude est celui de la résistance aux quinolones et des gènes *qnrB*. Comme vu précédemment, la résistance aux quinolones résulte de plusieurs mécanismes, dépendant de plusieurs groupes de gènes. L'acquisition de gènes plasmidiques tels que ceux du groupe *qnr* permet de protéger la gyrase bactérienne des quinolones. Il existe plusieurs familles de gènes *qnr*, les A, B et S étant les plus répandus. Les travaux de cette étude ont permis d'identifier un site de fixation de LexA dans la région promotrice des allèles de la famille *qnrB*. Il a été montré que

l'expression de ces gènes était régulée directement par la réponse SOS *via* LexA et RecA, et induite par la ciprofloxacine. Cette molécule induit directement l'expression d'un gène conférant une résistance vis-à-vis de l'action de celle-ci.

- Transferts d'éléments génétiques hébergeant des gènes de résistance :
 - Induction de la capture de gènes de résistance par les intégrons : l'étude a montré *in vitro* que l'expression de l'intégrase était sous la régulation de la réponse SOS bactérienne induite par le triméthoprim, ou la ciprofloxacine chez *Escherichia coli* et *Vibrio cholerae*, ou encore par l'ampicilline chez *Vibrio cholerae*. Cette découverte impliquerait que le réarrangement de cassettes existantes dans l'intégron est induit lors de l'activation de la réponse SOS par les antibiotiques. Une des conséquences est qu'une bactérie peut paraître sensible à un antibiotique alors qu'elle possède la cassette permettant la résistance, car cette cassette du fait de sa position sera peu ou pas exprimée. Sous la pression de sélection exercée par l'antibiotique, l'intégrase exprimée *via* la réponse SOS pourra réorganiser l'ordre des cassettes et ainsi conduire à son expression. En l'absence de stress (qui correspond ici à l'administration d'un antibiotique), le réseau de cassettes est stable et l'intégron n'intègre pas de nouvelle cassette de résistance.
 - Induction de la dissémination de gènes de résistance : Il a été montré qu'un ICE trouvé chez *Vibrio cholerae*, le STX, et qui porte des gènes de résistance au sulfaméthoxazole, au triméthoprim et à la spectinomycine, pouvait être transféré à la suite d'un traitement par la ciprofloxacine de la bactérie porteuse de STX selon une voie similaire à la régulation de la réponse SOS. L'élément peut ainsi être transféré à un nouvel hôte et ses gènes de résistance peuvent être disséminés. Il a également été montré que les transferts horizontaux de gènes par conjugaison et transformation induisaient aussi la réponse SOS chez les bactéries à Gram négatif. De ce fait, certains plasmides chez *E. coli* et *V. cholerae* sont capables d'induire, *via* le processus de conjugaison, la réponse SOS dans la bactérie réceptrice, et si cette dernière contient un intégron, l'intégrase sera exprimée. De la même façon, le processus de transformation induit la réponse SOS et l'expression de l'intégrase d'intégron chez des souches

naturellement compétentes de *V. cholerae*. Que ce soit lors de la conjugaison ou la transformation, le transfert se fait sous forme d'ADN simple brin permettant l'activation de la réponse SOS.

- Induction de la formation de bactéries persistantes : la réponse SOS participe à cette propriété. L'étude a montré que la ciprofloxacine induisait la formation de bactéries persistantes en réponse à l'induction sous l'action de la voie SOS d'une toxine produite par *E. coli*.

En conclusion, cette étude renforce l'idée que l'utilisation des antibiotiques doit se faire prudemment. Cette découverte du mécanisme SOS peut aussi être une piste de réflexion pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

2.9. Tableaux de synthèses :

Tableau IX : comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram - [37]

	Perméabilité	Modification cible	Efflux	Inactivation ATB
Gram +	/	++	+	+
Gram -	++	+	+	+++

Tableau X : exemples des différentes résistances selon la classe d'antibiotique [11] [33] [34] [28]

Classe	Type	Bactéries naturellement R	Bactéries avec R acquise
BETA-LACTAMINES	B-lactamases	Beaucoup d'espèces de Bacilles à GN : - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i> - Entérobactéries → ex. <i>K. pneumoniae</i> : pénicillinase	Très répandue parmi les bactéries, notamment chez les Bacilles à GN
	Modification des PLP	- <i>L. monocytogenes</i> - <i>Enterococcus spp.</i> - Bactéries à GP : R à aztréonam et céftazidime	
	Imperméabilité	Certaines bactéries à G- (ex. <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>) : R à pénicilline G,V et M	- Entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	Efflux	Nombreux Bacilles à GN comme les entérobactéries	
AMINOSIDES	Inactivation enzymatique	- <i>Providencia stuartii</i> (entérobactéries)	- Streptocoques - Beaucoup d'entérobactéries - <i>P. aeruginosa</i>
	Imperméabilité membranaire	- Bactéries anaérobies	- <i>P. aeruginosa</i>
	Modification de la cible (mutation ou plasmide)		- <i>E. coli</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MACROLIDES	Modification enzymatique de la cible		- Staphylocoques - Streptocoques - Entérocoques
	Imperméabilité	- Bactéries à GN (membrane externe)	- <i>Haemophilus influenzae</i>
	Efflux		- Staphylocoques (rare) - Streptocoques
QUINOLONES	Imperméabilité	- Cocci G+ : 1 ^{ère} génération des quinolones - <i>A. baumannii</i> (norfloxacine)	- <i>E. coli</i>
	Inactivation enzymatique		- Entérobactéries
	Efflux		- Bactéries à GP (Streptocoques, Staphylocoques) - Bacilles à GN (efflux multiple)
	Modification de la cible (défaut d'affinité ou protection de la cible)		Le plus fréquent <i>S. aureus</i> et Bacilles à GN
GLYCOPEPTIDES	Modification de la cible	- certaines bactéries GP (précurseurs de peptidoglycanes)	- certains entérocoques (modifications enzymatiques) - <i>S. aureus</i>
	Imperméabilité	- Bactéries à GN	
TÉTRACYCLINES		- SARM - <i>P. aeruginosa</i> - <i>A. baumannii</i>	- Staphylocoques - Streptocoques - Bacilles à GN - Anaérobies } Efflux ou modification des ribosomes

Classe	Type	Bactéries naturellement R	Bactéries avec R acquise
FOSFOMYCINE	<i>Imperméabilité</i>	- <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>S. saprophyticus</i>	- Staphylocoques - Entérobactéries
SULFAMIDES	<i>Modification cible</i>		- <i>E. coli</i> - <i>S. aureus</i> - <i>S. pneumoniae</i>
	<i>Perméabilité</i>	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>Corynebacterium diphtherae</i>	
LINÉZOLIDE	<i>Modification de la cible</i>		- Staphylocoques - Entérocoques

3. La lutte contre l'antibio-résistance

Le 30 avril 2014, l'OMS a publié un rapport où la résistance aux antibiotiques est qualifiée de grave menace pour la santé publique. Les résultats de ce rapport sont très préoccupants car ils témoignent de la résistance à tous les antibiotiques, même à ceux de derniers recours, et ce dans toutes les régions du monde. Selon le Dr Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire, il convient à chacun d'agir en urgence et de manière coordonnée, afin d'éviter d'arriver dans une ère post-antibiotiques où la moindre infection courante ou blessure mineure peut de nouveau tuer [45].

Dans ce contexte, la lutte contre l'antibio-résistance apparaît essentielle. Cette résistance ne peut pas être totalement éliminée, mais il est impératif de prendre des mesures afin de limiter ce phénomène. Différentes perspectives sont étudiées pour minimiser la résistance bactérienne aux antibiotiques.

3.1. Les différentes politiques européennes, internationales, et nationales

Le développement des échanges entre pays et continents joue un rôle majeur par sa contribution dans l'accroissement de la mondialisation du phénomène de résistance bactérienne et de bactéries multi-résistantes. Une dimension européenne et internationale est donc primordiale à la lutte contre l'antibio-résistance. La gravité de cette menace d'ampleur mondiale a amené plusieurs organisations de santé, telles que l'*European Center for Disease Prevention and Control* et l'OMS, à placer la résistance bactérienne dans leur priorité.

Dans les établissements de santé, des actions ont été initiées dès le début des années 1990, en matière de surveillance et de prévention de la transmission croisée des bactéries multi-résistantes, avec notamment l'élaboration et la diffusion d'un certain nombre de recommandations [46].

3.1.1. En Europe

En septembre 1998, au cours de la Conférence de Copenhague, « *The Microbial Threat* », les Etats membres ont pris conscience que la résistance microbienne était une préoccupation internationale majeure. Ainsi une stratégie commune a été définie à l'échelle européenne et des recommandations (*The Copenhagen Recommendations*) ont été émises concernant la surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques, le suivi des consommations d'antibiotiques, le développement de la politique de bon usage des antibiotiques et la recherche sur les résistances bactériennes pour combattre ce problème [47].

La problématique de la surconsommation des antibiotiques a amené à l'adoption en novembre 2001 de la Recommandation 2002/77/CE du Conseil, relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Chaque état membre était tenu de mettre en place une stratégie de lutte, ainsi qu'une surveillance de la prescription des antibiotiques, et des principes de bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière et de vaccination afin de réduire le taux d'infections [46].

En 2005 une agence indépendante de l'Union européenne, le Centre Européen de Prévention et Contrôle des Maladies (CEPCM) ou en anglais *l'European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) a été créé et a pris des responsabilités croissantes dans le renforcement des défenses de l'Europe contre les maladies infectieuses. Encore actuellement, son rôle est important. Il coordonne notamment l'évaluation des risques liés à la résistance bactérienne et l'établissement de données, via les réseaux de surveillance mis en place : EARS-Net pour les résistances, et ESAC-Net pour les consommations d'antibiotiques. Il émet aussi des communications sur ces risques en direction des professionnels et du public [48].

Malgré tout, ces mesures restent insuffisantes, et en 2011, suite à la demande du Conseil en 2009, et du Parlement Européen en 2011, la Commission Européenne a renforcé son engagement par un plan d'actions sur cinq ans, déclinés en douze actions clés, pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antibiotiques. Il s'agit d'une démarche

globale. En effet l'Union préconise une forte mobilisation des états, combinant médecine humaine et médecine vétérinaire conformément à l'initiative *One Health*, avec à partir de 2006, l'interdiction d'utiliser les antibiotiques comme facteur de croissance chez les animaux de rentes. Les 12 actions clés sont les suivantes [49] :

- Action n° 1: développer l'utilisation appropriée des antimicrobiens dans tous les états membres.
- Action n° 2: renforcer le cadre réglementaire dans le domaine des médicaments vétérinaires et des aliments médicamenteux pour animaux.
- Action n° 3: élaborer des recommandations sur l'utilisation prudente d'antimicrobiens en médecine vétérinaire, y compris des rapports de suivi.
- Action n° 4: renforcer la prévention des infections et la lutte contre celles-ci dans les établissements de soins.
- Action n° 5: intégrer à la nouvelle législation sur la santé animale un outil juridique destiné à renforcer la prévention des infections et la lutte contre celles-ci chez les animaux.
- Action n° 6: encourager, dans une démarche par étapes, de nouveaux efforts de recherche et de développement pour mettre de nouveaux antimicrobiens à la disposition des patients.
- Action n° 7: encourager les efforts visant à analyser le besoin de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire.
- Action n° 8: favoriser et/ou renforcer les engagements multilatéraux et bilatéraux aux fins de la prévention de la résistance aux antimicrobiens et de la lutte contre celle-ci dans tous les secteurs.
- Action n° 9: renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la consommation d'antimicrobiens en médecine humaine.
- Action n° 10: renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la consommation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire.
- Action n° 11: renforcer et coordonner les efforts de recherche.
- Action n° 12: enquête et recherche d'efficacité comparative.

C'est dans ce cadre que la Commission a appelé à une recherche collaborative sans précédent et à un effort de développement de nouveaux antibiotiques, avec, entre autres, le lancement du 6^e appel d'offres de l'IMI (*Innovative Medicine Initiative*) en mai 2012 dans le cadre du programme « *New Drugs for Bad Bugs* ». Le projet COMBACTE est issu de ce 6^e appel d'offre, et est né de l'association initiale de partenaires industriels (ex. : AstraZeneca, GSK) avec deux consortiums académiques (Université d'Utrecht et de Limoges). Ce projet, programmé sur 7 ans, a pour objectif de générer des essais innovants pour faciliter l'enregistrement des nouveaux agents antibactériens au travers notamment de la constitution d'un réseau d'investigateurs expérimentés. Il doit également permettre de concevoir et valider des tests pour étayer le diagnostic des patients, d'identifier les traitements les plus appropriés et de surveiller la réponse thérapeutique [50].

3.1.2. Au niveau international

L'OMS a publié en 2001 une stratégie mondiale pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens insistant sur le fait qu'une utilisation exagérée ou à mauvais escient des antimicrobiens était la principale cause de résistance. En 2000, dans le rapport sur les maladies infectieuses intitulé « Vaincre la résistance aux antimicrobiens », le Directeur général de l'OMS de l'époque, le Dr Gro Harlem Brundtland, qualifiait la montée de la résistance aux antimicrobiens de crise mondiale, mais le lancement de la stratégie et de la campagne mondiale menées par l'OMS a coïncidé avec les attentats du 11 septembre 2001. Ces événements tragiques et une réorientation des efforts sur la sécurité et le bioterrorisme ont éclipsé le lancement et la mise en œuvre de cette campagne, qui s'est soldée par un échec pur et simple. Plus récemment, un rapport est sorti en 2014 pointant l'insuffisance des outils de lutte mis en place et préconisant de prendre des mesures supplémentaires, notamment en matière de prévention des infections par le biais entre autre d'une amélioration de l'accès à l'eau potable dans certaines régions, une meilleure hygiène, la lutte contre les infections nosocomiales, et la vaccination pour réduire les besoins en antibiotiques. Ce rapport demande aussi la prise de conscience de tout le monde, et rappelle la nécessité de mettre au point de nouveaux produits diagnostiques, de nouveaux antibiotiques et d'autres outils pour

permettre aux professionnels de santé de garder leur avance sur la progression des résistances [47] [45] [51].

Aux Etats-Unis, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) a publié dès 1988 ses premières recommandations pour l'amélioration de l'usage des antimicrobiens à l'hôpital. En 2007 l'IDSA et la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) ont élaboré un guideline pour le développement de l'ASP, l'*Antimicrobial Stewardship Programs*. Ce programme a pour but d'optimiser la thérapie antibiotique, de réduire le coût des traitements, d'améliorer l'issue clinique et la sécurité d'un traitement antibiotique et de réduire ou stabiliser l'antibio-résistance. L'IDSA a également lancé un programme en 2012 intitulé proGRAM « *the 10x20 initiative* » dont l'objectif est de développer 10 nouveaux antibiotiques systémiques d'ici 2020. Les microorganismes essentiellement visés sont appelés les pathogènes « ESKAPE » : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et les entérobactéries [47] [52] [53].

Dans le contexte actuel de surconsommation des antibiotiques en médecine humaine mais aussi vétérinaire, les autorités américaines ont publié récemment un plan stratégique 2012-2016, le *National Antimicrobial Resistance Monitoring Système* (NARMS), qui est un programme de surveillance de la sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques. Le but de ce programme est d'évaluer l'impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire sur la santé humaine [47].

Pour lutter contre la mondialisation des résistances bactériennes, une mobilisation croissante de la communauté internationale a été observée ces dix dernières années. Dans ce contexte, la *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* a vu le jour en 2009 afin de mutualiser les actions entreprises par les Etats-Unis et l'Europe dans le domaine de la médecine humaine et vétérinaire et la recherche de nouveaux antibiotiques [47].

3.1.3. La politique française : Le Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

Sous l'égide du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, ce plan fait suite à deux plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005) et (2007-2010) qui visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques mais avec une dimension européenne et internationale incontournable et dans une territorialisation coordonnée par les Agences Régionales de Santé (ARS) issues de la loi HPST (« Hôpital, Patients, Santé et Territoires ») [46].

Les résultats des deux premiers plans étaient mitigés. En effet on avait d'un côté, un effort important en vue de la maîtrise des consommations et des succès en terme de maîtrise de la transmission croisée de certaines bactéries multi-résistantes BMR (SARM, Entérocoques résistants au glycopeptides ERG), mais, de l'autre côté, l'émergence et la diffusion d'autres BMR (entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu EBLSE ou productrices de carbapénémases EPC, par exemple) [46].

Dans le but de préserver cette ressource rare que sont les antibiotiques, le présent plan est fondé sur leur juste utilisation définie comme « savoir recourir aux antibiotiques (thérapie ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce type de médicaments est utile mais exclusivement dans ces cas-là : mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes ». Différentes organisations sont partenaires de ce plan telles que l'HAS (Haute Autorité de Santé), l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament), la DGS (Direction Générale de Santé) l'InVS (Institut de Veille Sanitaire),... [46]

La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'articule autour de trois axes qui se déclinent en huit mesures et vingt-et-une actions [46].

- Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients.

Le succès de cet axe stratégique repose sur l'adhésion des professionnels de santé mais aussi des patients à cette démarche de santé publique. Pour cela, il est indispensable que chacun dispose à son niveau des informations nécessaires à une prise de conscience de la problématique de l'utilisation de ces médicaments et de leur impact sur les résistances bactériennes. Ce premier axe stratégique se décline donc en trois mesures elles-mêmes déclinées en dix actions détaillées dans la figure 8.

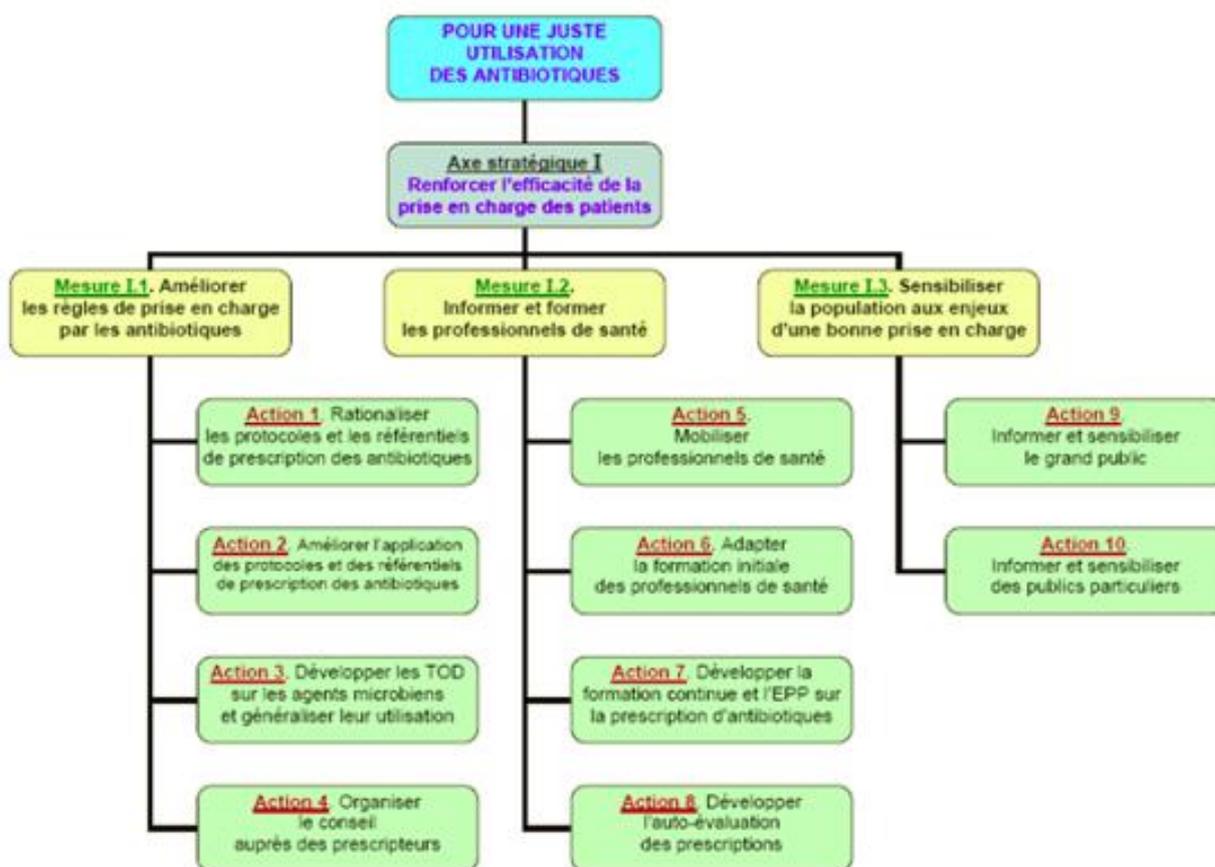


Figure 8 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique I du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [46]

- Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques.

Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, trois mesures, elles-mêmes déclinées en neuf actions, sont prévues par le plan rapporté dans la figure 9 :

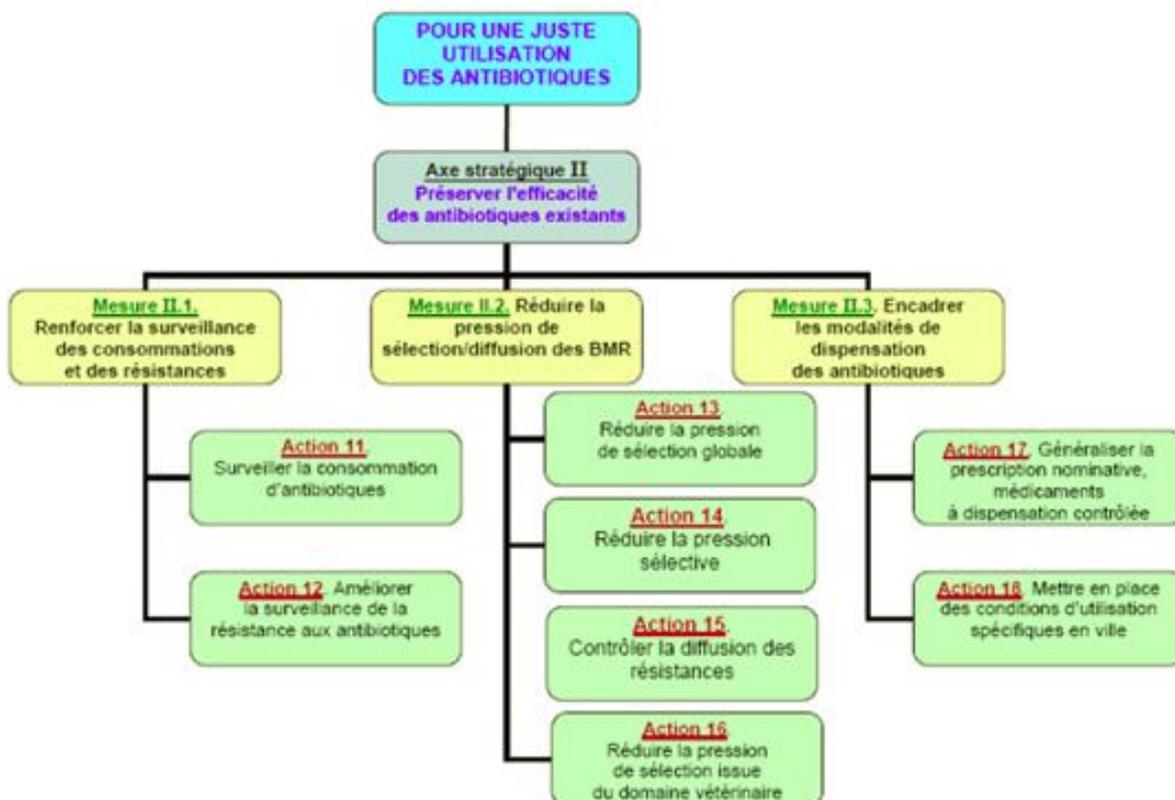


Figure 9 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique II du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

[46]

➤ Axe stratégique III : promouvoir la recherche.

Ce troisième axe vise « à assurer en permanence la disponibilité effective d'un panel d'antibiotiques efficaces » afin de limiter autant que possible les situations d'impasse thérapeutique. Cet axe est décliné en une mesure qui vise à définir les priorités en matière de recherche. Les enjeux de la recherche sont cruciaux. La recherche fondamentale vise à avoir une meilleure compréhension des mécanismes de résistance. En recherche appliquée, le but est de stimuler la recherche de nouveaux antibiotiques. Enfin des actions de recherches sont également à conduire sur la « socio-médico-économie » afin notamment de mieux cerner les déterminants de la consommation d'antibiotiques.

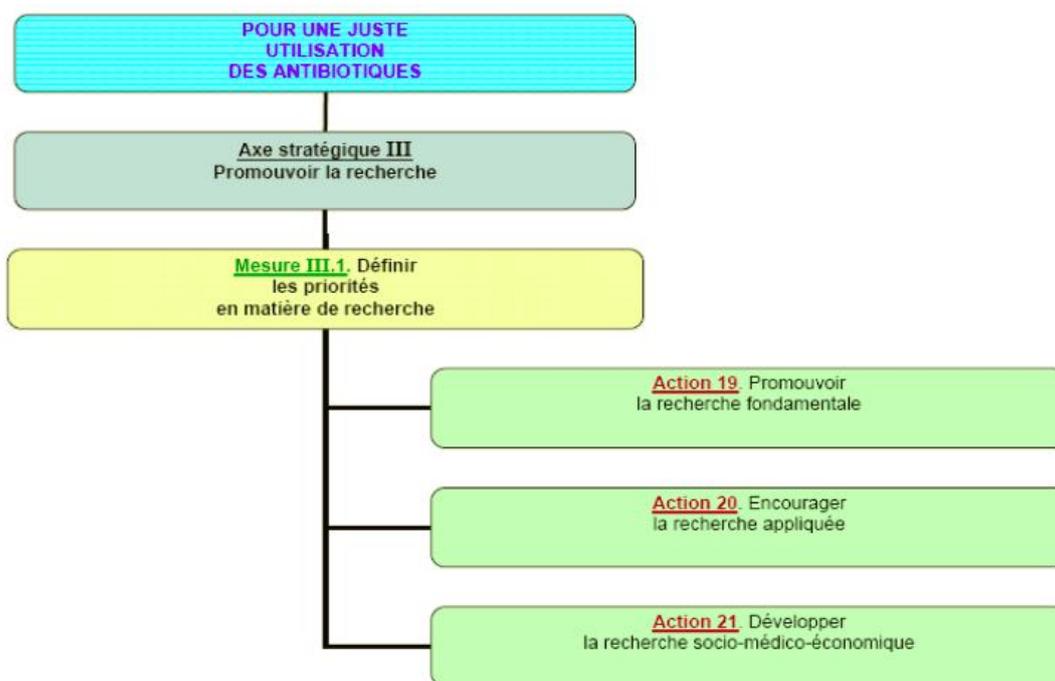


Figure 10 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique III du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [46]

L'objectif de ce plan est d'obtenir une diminution de 25% de la consommation des antibiotiques.

3.2. Réduire la consommation d'antibiotiques

La surconsommation d'antibiotiques est un des principaux facteurs responsables de l'émergence et de l'extension de la résistance aux antibiotiques. Réduire la consommation des antibiotiques est nécessaire pour réduire la pression de sélection qui pèse sur les bactéries.

3.2.1. Surveillance de la consommation d'antibiotique et de la résistance bactérienne

La surveillance de la consommation et celle de la résistance sont deux paramètres à surveiller et à analyser en parallèle.

3.2.1.1. Surveillance de la consommation des antibiotiques

Surveiller la consommation d'antibiotiques permet de connaître la pression qu'exercent ceux-ci et de lutter contre l'émergence des résistances aux antibiotiques. Cela fait l'objet d'une action dans le Plan national d'alerte aux antibiotiques [46].

La circulaire n° 2006-139 du 23 mars 2006 propose une méthode de calcul homogène des consommations d'antibiotiques, basée sur la dose définie journalière (DDJ) qui s'affranchit des différences de posologies et de prix, et est internationalement reconnue et utilisée [46].

En France, l'ANSM a publié en juin 2012 un rapport intitulé « Dix ans d'évolutions des consommations d'antibiotiques en France ». Les données ont été obtenues grâce à deux sources : la déclarations de ventes que les entreprises pharmaceutiques adressent chaque année à l'ANSM et des données complémentaires, portant sur la consommation en ville, issues d'une collaboration entre l'ANSM et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) [19]. La consommation des antibiotiques en milieu hospitalier est aussi suivie par le réseau national de surveillance ATB-RAISIN mis en place en juillet 2009. Ce réseau

est issu de la collaboration entre le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) et le Réseau de surveillance de la consommation des antibiotiques initié par les cinq Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CClin). La surveillance de la consommation des antibiotiques conduite dans le cadre du réseau ATB-Raisin participe au bon usage des antibiotiques [47] [54].

En Europe, depuis le 1er juillet 2011, l'ECDC coordonne la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens via le réseau *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net). Cette surveillance était auparavant réalisée par le réseau ESAC depuis 2001. ESAC-Net recueille et analyse les données sur la consommation d'antimicrobiens de l'Union Européenne, que ce soit au niveau communautaire ou dans le secteur hospitalier [47] [55].

Les différentes données déjà obtenues indiquent que la consommation d'antibiotiques tend à diminuer ces dernières années. Il est plus difficile d'obtenir des données sur les hôpitaux que sur la consommation en ville, ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats obtenus. Un tableau comparatif des consommations selon les pays d'Europe montre que la consommation varie largement selon les pays et que la France fait partie des pays à forte consommation (figure 11) [19] [55].

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Allemagne (données ESAC)	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9		
Belgique (données ESAC)	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5		
Bulgarie (données ESAC)	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6		
Espagne (données ESAC)	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7		
France (données ANSM)	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,6
Grèce (données ESAC)	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6		
Italie (données ESAC)	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7		
Pays-Bas (données ESAC)	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4		
Pologne (données ESAC)	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6		
République tchèque (données ESAC)	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4		
Royaume Uni (données ESAC)	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3		
Suède (données ESAC)	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9		

Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données pour 32 pays.

Figure 11 : comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens (Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour) [19]

En France, le rapport de l'ANSM de 2012 indique qu'à l'hôpital comme en ville, ce sont les pénicillines qui constituent la classe d'antibiotique la plus utilisée, l'amoxicilline étant l'antibiotique de référence. Globalement, à l'hôpital, la consommation a diminué dans toutes les classes à l'exception des carbapénèmes et des C3G. Avant 2010, la France était le pays européen qui consommait le plus d'antibiotiques. Ce n'est plus vrai maintenant, mais le taux reste quand même plus élevé que la moyenne européenne : en effet le taux est de 28,2 DDJ/1000H/J contre 20 DDJ/1000H/J pour la moyenne européenne. En 2011, la consommation en médecine de ville était de 28,7 DDJ/1000H/J. Celle du secteur hospitalier était de 2,1 DDJ/1000H/J. La consommation totale d'antibiotique a diminué de 12,5% entre 2000 et 2012, avec une diminution beaucoup plus marquée jusqu'à 2004. Depuis 2009, une ré-augmentation se profile, preuve que les efforts doivent continuer et s'intensifier [19].

Parallèlement au suivi des consommations d'antibiotiques en médecine humaine, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), appartenant à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail (ANSES), suit les ventes d'antimicrobiens vétérinaires depuis 1999 [56].

3.2.1.2. Surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques existe dans tous les pays du monde mais est particulièrement importante dans les pays où les niveaux d'hygiène sont faibles [1].

Au niveau Européen, 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 [1].

Une des actions du Plan national d'alerte aux antibiotiques est de consolider les systèmes de surveillance existant pour les établissements de santé et de développer ceux pour la ville. Cela a pour but de mettre à disposition des professionnels, et ce dans des délais raccourcis, les données disponibles sur la résistance aux antibiotiques pour les principaux couples bactérie/antibiotique à surveiller [46].

En Europe, L'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net, anciennement EARSS) fournit des données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques en santé humaine depuis 1998. Ce réseau de surveillance est coordonné par l'ECDC depuis 2010. Les agents pathogènes invasifs cibles de cette surveillance sont *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* depuis 1999, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* depuis 2001, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* depuis 2005. Les données obtenues montrent une augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les

bactéries à Gram négatif sous surveillance à l'échelle européenne. La progression la plus importante concerne la résistance combinée aux C3G, aux fluoroquinolones et aux aminosides d'*E. coli* et de *K. pneumoniae*. La résistance de cette dernière aux C3G était d'environ 25% en France en 2011, alors que pour *E. coli* ce taux atteignait 8%. D'ailleurs 10% des *E. coli* étaient résistantes aux fluoroquinolones en France en 2011. De façon générale, l'augmentation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques et particulièrement aux C3G et aux carbapénèmes est inquiétante, notamment dans certains pays comme la Grèce. A l'inverse, la résistance chez les bactéries à Gram positif semble se stabiliser voire diminuer dans certains pays, témoignant que les efforts fournis sur le plan national en matière de contrôle de l'infection et de confinement de la résistance commencent à être efficace. En ce qui concerne *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, sa proportion semble stable voire en baisse dans certains pays. Cependant, ce problème reste un sujet de santé publique prioritaire, car la proportion de SARM est encore élevée dans plusieurs pays. Selon l'OMS, en Europe, jusqu'à 60% des infections à *S.aureus* sont des SARM. Ce taux était d'environ 20% en France en 2011. Cette proportion atteindrait 90% dans certains lieux du continent américain (51,3% aux USA), et 80% dans certaines régions d'Afrique [45] [47] [55] [57].

Le rapport de l'OMS paru en avril 2014 pointe lui aussi du doigt la proportion encore trop élevée de SARM au niveau européen, et l'élévation des niveaux de résistance de *Klebsiella pneumoniae* aux C3G. Il suggère que certains pays ont besoin d'urgence de mettre en place un système de suivi des résistances. Le bureau européen de l'OMS apporte son appui à ces pays par l'intermédiaire d'un réseau nouvellement créé, le réseau CAESAE (Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie Centrale et Europe Orientale). L'objectif de ce réseau est d'établir un réseau de systèmes nationaux pour assurer le suivi de la résistance aux antibiotiques dans les pays de l'Europe ne faisant pas partie du réseau EARS-Net, et de recueillir des données normalisées qui permettront de comparer les informations. La méthodologie de recueil des données est celle utilisée par EARS-Net afin de faciliter les travaux de comparaison et d'analyse [45].

Pour la France, le recueil et la transmission des données font l'objet d'une collaboration entre l'InVS et d'une part le Centre National de Référence des Pneumocoques

(CNRP) et d'autre part l'Observatoire National de la Résistance aux Antibiotiques (ONERBA). Les bactéries multi-résistantes font l'objet d'un programme national mené par le réseau BMR-Raisin. Cela concerne les SARM et les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE). En effet ces bactéries sont fréquentes et leur potentiel pathogène se traduit par une morbidité, une mortalité et des coûts accrus. D'autre part, leur caractère commensal expose à un risque de diffusion important car les mécanismes de résistance impliqués sont aisément transférables. La surveillance est menée par les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et est coordonnée au niveau national en lien avec l'InVS dans le cadre du Raisin. Un rapport publié en 2011 indique que la densité d'incidence globale des SARM continue à diminuer mais à l'inverse, la densité d'incidence globale des EBLSE continue à augmenter [47] [58].

3.2.2. Rationalisation des prescriptions et bon usage des antibiotiques

Les différents plans adoptés au niveau national et international ont tous entre autres pour objectif une plus juste utilisation des antibiotiques. Dans ce but l'HAS a publié en 2008 des recommandations professionnelles à l'attention des établissements de santé afin d'améliorer la mise en place de stratégie d'antibiothérapie, mais également la prévention des résistances bactériennes. Plusieurs des points abordés dans ces recommandations se retrouvent aussi logiquement dans l'ASP mis en place aux Etats-Unis. Ces pistes évoquées dans ces différents programmes sont résumées dans les paragraphes ci-dessous [52] [59].

3.2.2.1. Formation et information des professionnels de santé

Une bonne stratégie de lutte contre l'antibio-résistance passe tout d'abord par une meilleure information et éducation des professionnels de santé, car ce sont eux les premiers acteurs de la mise en œuvre de la juste utilisation des antibiotiques. Pour cela on peut jouer sur une formation renforcée pendant leurs études, mais également tout au long de leur vie professionnelle. On peut également leur fournir des référentiels, et mettre à leur disposition

des outils les informant sur les nouvelles recommandations relatives à la prescription de tel ou tel antibiotique. Le but sera d'éviter le plus possible les traitements antibiotiques inadaptés ou inutiles. Ces mesures concernent tout autant les professionnels des établissements de santé que ceux travaillant en ville [46] [59].

Selon l'HAS par exemple, il s'agit de former les prescripteurs spécifiquement dans leurs domaines, de former les internes au début de chaque semestre selon les recommandations locales, de mettre en place des actions d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Pour cela, l'HAS a mis au point et publié conjointement à ses recommandations, des grilles d'EPP permettant d'évaluer le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. (cf. annexe 1) [59].

En ce qui concerne l'information produite lors d'une hospitalisation, l'HAS recommande que les renseignements produits à tous les niveaux dans un établissement de santé (laboratoire de microbiologie, pharmacie, services cliniques) soient connectées, afin d'optimiser la prise en charge des patients infectés, de surveiller l'incidence de la résistance et d'en analyser les éventuels facteurs favorisants et les conséquences [59].

3.2.2.2. Améliorer la pertinence de la prescription des antibiotiques

Une des pistes, évoquées par exemple dans l'ASP, est de se baser davantage sur les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et d'améliorer la connaissance et la précision de celles-ci afin d'améliorer la formation des prescripteurs. De nombreuses études ont démontré que l'utilisation des antibiotiques à trop faible concentration, et/ou trop longtemps permet la sélection de mutants résistants. Le respect des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques est donc impérativement à prendre en compte lors de la prescription et l'administration d'un antibiotique, afin, entre autres, de choisir le rythme et la voie optimum d'administration et d'assurer des concentrations appropriées au site d'infection. Ce point est également évoqué dans les recommandations de l'HAS [52] [60].

Il est également important que les médecins puissent distinguer les infections virales des infections bactériennes afin d'éviter un traitement inutile. Il faut développer la création de Test Rapide d'Orientation Diagnostique dans ce but, mais aussi encourager leur utilisation. Il existe déjà un test de dépistage rapide pour les angines, mais malheureusement ces tests sont encore sous-utilisés en France [46].

Il serait bon de veiller à ce qu'un prélèvement soit bien effectué avant la mise en place d'un traitement afin de vérifier qu'il y a bien infection bactérienne, d'identifier la bactérie, et effectuer un antibiogramme. Mais cela n'est pas toujours applicable, notamment dans les cas d'urgences extrêmes, et a un coût.

Par ailleurs l'HAS évoque ce point et recommande aux laboratoires de microbiologie d'entreprendre et de favoriser tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate [59] [60].

Une autre piste de réflexion serait d'améliorer les tests disponibles pour tester la sensibilité des bactéries aux antibiotiques dans le but de mieux prédire le succès thérapeutique ou non d'un traitement. La méthode la plus utilisée est actuellement celle de l'antibiogramme en milieu liquide. Ces tests restent assez efficaces mais nécessitent un nombre assez important de cellules bactériennes viables, ne s'appliquent pas à toutes les bactéries, et ont un délai d'obtention de résultat relativement long. De nouvelles méthodes sont en développement ; des méthodes basées sur la technique de PCR, la spectrométrie de masse par exemple, ou encore le séquençage du génome. Cependant, il faut maintenant réussir à démontrer qu'elles sont aussi sensibles et spécifiques que les tests existant déjà. En ce qui concerne l'identification, des tests moléculaires permettent d'identifier rapidement certaines bactéries telles que *Staphylococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* ou certains *Enterococcus*. Il serait intéressant de faire des recherches afin de pouvoir élargir ce type de test au plus grand nombre de bactéries possibles [52].

Enfin, on peut citer le cas de l'utilisation d'un biomarqueur afin de réduire la consommation d'antibiotique : en effet, lors d'une infection bactérienne, les niveaux sériques de la procalcitonine (PCT) et de la calcitonine augmentent considérablement, alors que ces taux n'augmentent peu ou pas lors d'une infection virale ou maladie inflammatoire non spécifique. Plusieurs études ont confirmé que la PCT pouvait être utilisée de manière fiable afin d'effectuer un diagnostic différentiel entre infection bactérienne et virale. Depuis quelques années, la PCT est donc devenu un guide à l'initiation, et l'arrêt ou non d'un traitement antibiotique et peut aider à la limitation du recours et de la durée des traitements antibiotiques. Dans le cadre du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, la PCT participe donc à réduire l'usage de ces médicaments, et, cet exemple renforce l'idée que le développement de nouveaux outils de diagnostic est un pas essentiel dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques [52].

3.2.2.3. *Modalités de prescriptions*

3.2.2.3.1. Eviter la répétition de l'exposition à un antibiotique chez un individu

Il faut éviter si possible de prescrire le même antibiotique à un individu, ou un antibiotique de la même classe, si il a déjà été utilisé par ce patient dans les 3 mois précédents [59].

3.2.2.3.2. Antibiotique à large spectre

Il faut limiter l'utilisation des classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances. Cela concerne notamment les antibiotiques à larges spectres (ex. : fluoroquinolones, C3G, carbapénèmes, amoxicilline-acide clavulanique), car leur utilisation constitue un facteur favorisant de développement des résistances, notamment de résistance croisée. Par ailleurs, une moindre utilisation permettra de préserver leur efficacité. La

prudence s'impose donc lors de leur utilisation. C'est l'action n°14 du Plan national d'alerte des antibiotiques. De plus l'HAS recommande de privilégier l'antibiotique à spectre le plus étroit entre deux antibiotiques d'efficacité comparable [46] [59].

3.2.2.3.3. Association d'antibiotiques

L'HAS explique qu'une association d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais peut également contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. Une monothérapie peut se révéler suffisante dans la plupart des infections. Il faut donc réserver l'association d'antibiotiques aux cas les plus graves et à des situations particulières [59].

3.2.2.3.4. Cycling-Mixing

Evoqué dans les recommandations de l'HAS et l'ASP, cette pratique consiste à substituer périodiquement à l'échelle d'un hôpital ou d'un service un antibiotique à un autre antibiotique non exposé aux mêmes mécanismes de résistance. En théorie, cette pratique devrait permettre de bloquer l'établissement d'une population stable de résistance. Mais il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve clinique suffisante pour préconiser une telle pratique. Plusieurs études sont actuellement en cours afin de démontrer l'efficacité ou non de cette technique [52] [59].

Le programme PAMS (*Periodic Antibiotic Monitoring and Supervision*) par exemple, est une nouvelle stratégie basée sur l'utilisation d'antibiotiques hétérogènes : il avait été mis en place par des scientifiques japonais dans un hôpital de 2006 à 2008. Les décisions de prescription étaient supervisées par une équipe multidisciplinaire comprenant deux infectiologues, un pharmacien, et une infirmière en infectiologie. Les antibiotiques étaient classés dans trois catégories : recommandé, restreint, hors supervision. Le classement des

antibiotiques était changé tous les trois mois selon l'utilisation de l'antibiotique pendant la période précédente et l'incidence de la résistance à celui-ci. Les résultats obtenus ont suggéré que cette stratégie contribuait à diminuer la résistance aux antibiotiques. Mais le succès vient aussi d'une surveillance en temps réel rigoureuse et efficace. Il serait donc impératif si un tel programme doit être mis en place, de développer des méthodes de surveillances efficaces, et de qualité. De plus d'autres études ont obtenu des résultats moins favorables. Il est donc encore nécessaire de conduire des études supplémentaires avant de conclure sur l'efficacité de cette action [52].

3.2.2.3.5. Réévaluation post-prescription

Un des piliers de l'ASP est l'établissement de la réévaluation systématique de l'antibiothérapie entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure suivant son initiation. Le principe évoqué est qu'un traitement antibiotique est souvent commencé de manière empirique à l'hôpital en attendant d'obtenir les informations sur l'infection. Cependant, il est rare que le prescripteur, une fois les données nécessaires obtenues, revoie le patient et change son traitement. Tous les cliniciens devraient donc, au bout de 48 heures, revoir le patient, et réévaluer son traitement en se posant les questions suivantes :

- Ce patient souffre-t-il d'une infection qui répond à ce traitement antibiotique ?
- Si oui, la dose, le rythme et la voie d'administration sont-ils corrects ?
- Un antibiotique plus ciblé (spectre plus étroit) peut-il être utilisé ?
- Pendant combien de temps le traitement doit-il durer ?

Ceci permettrait de prendre de meilleures décisions et de faire baisser la consommation inutile d'antibiotique dans le cas où le traitement se révèle inefficace et inapproprié [52] [60].

Les recommandations professionnelles 2008 de l'HAS conseillent également d'évaluer au bout de 24 à 72 heures l'évolution clinique d'une infection traitée, ainsi que les données microbiologiques obtenues [59].

3.2.2.3.6. Audit post-prescription

Autre pilier de l'ASP, l'audit post-prescription repose un peu sur le même principe que précédemment, mais le point de vue serait celui d'experts autres que le prescripteur.

Dans un cas comme dans l'autre, plusieurs études ont montré le bénéfice de la mise en place de tels systèmes, mais seulement dans les hôpitaux où l'organisation de l'ASP était bien établie et respectée. Ces éléments permettent d'optimiser les traitements de patients souffrant d'une infection sévère, ou de ceux concernés par un traitement d'antibiotique en association ou à large spectre [60].

3.2.2.4. *Expérimentation de dispensation à l'unité des antibiotiques*

Beaucoup de médicaments délivrés ne sont pas consommés, spécialement dans le cas d'un traitement antibiotique ne durant que quelques jours, alors que la boîte de médicaments délivrée contient jusqu'à un mois de traitement parfois. Cette pratique, en plus d'entraîner des dépenses inutiles pour la Sécurité Sociale, entraîne un risque non seulement de pollution par ces médicaments, mais aussi d'automédication non nécessaire la plupart du temps, et favorise donc la mauvaise utilisation des antibiotiques. Dans le cadre de l'article 46 de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2014, il est prévue à titre expérimental et pour une période de trois ans, la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe antibiotique. Ce test sera mené dans quatre régions : l'Île de France, le Limousin, La région PACA, la Lorraine. L'expérience sera basée sur le volontariat. En effet elle fait appel à des officines se portant volontaire (des officines « expérimentatrices » et des officines « témoins ») et avec l'accord de patients volontaires pour participer à l'étude. L'évaluation de l'expérimentation est confiée à l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Une rémunération sera accordée aux officines volontaires. En août 2014, l'Etat a lancé un appel à candidatures auprès des pharmaciens afin de trouver les officines volontaires.

Un rapport dressant le bilan de l'expérimentation, notamment au regard de son impact en termes de santé publique et médico-économique, sera présenté au Parlement au plus tard le 31 juillet 2017.

Ce dispositif pourrait ensuite être étendu à d'autres types de médicaments.

Plusieurs pays pratiquent déjà la délivrance de médicaments à l'unité : l'Allemagne, l'Espagne, la Belgique et, depuis de très nombreuses années, le Royaume-Uni [61].

3.2.2.5. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital [59]

Ces dispositions recommandées entre autres par l'HAS en 2008 permettraient de favoriser la qualité de la prescription des antibiotiques.

Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée (nom du patient, date, durée prévisionnelle d'administration et signature du prescripteur). Dans le but de surveiller et d'analyser les consommations, et pour des raisons de traçabilité évidente, l'informatisation de la dispensation est également indispensable.

Pour améliorer le choix de l'antibiothérapie initiale, il est conseillé :

- De rédiger des recommandations de bonne pratique et des protocoles d'antibiothérapie en fonction des types d'infections, qui soient facilement accessibles.
- D'établir la liste des antibiotiques disponibles à l'hôpital et ceux à dispensation contrôlée (antibiotiques réservés à certaines indications, délivrés sur justification écrite).
- De désigner un référent en antibiothérapie pour conseils et/ou validation des indications de certains antibiotiques.
- D'utiliser des systèmes d'aide à la prescription des antibiotiques.

3.2.2.6. *Prévention et éducation du public*

Ceci est un enjeu stratégique dans la réduction de la consommation d'antibiotiques. Le rapport émis en avril 2014 par l'OMS remet l'accent sur cet aspect. Il s'agit d'informer et de faire comprendre au public l'enjeu de la résistance aux antibiotiques afin qu'il utilise correctement les antibiotiques. La population doit comprendre l'importance de n'utiliser des antibiotiques que lorsque ceux-ci sont prescrits par un médecin, et de respecter la dose et la durée du traitement. Il est également important de faire comprendre l'inefficacité des antibiotiques dans le cas des infections virales [45] [46].

La France est un des pays européens où la consommation d'antibiotiques est la plus forte. Plusieurs mesures ont déjà été entreprises dans le but de sensibiliser la population au bon usage des antibiotiques. Des campagnes de sensibilisation ont notamment été mises en place, par le biais de spots TV ou radio (« Les antibiotiques c'est pas automatique »), d'expositions, de distribution de brochures... Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques prévoit de poursuivre et de renforcer ces campagnes de sensibilisation [46].

3.2.3. Hygiène, prévention des infections, et lutte contre les infections nosocomiales

3.2.3.1. *Prévention des infections*

En améliorant la prévention des infections, on diminue le besoin de recourir aux antibiotiques. Cette mesure permet également de diminuer la diffusion des bactéries résistantes.

La vaccination peut être un outil de cette prévention.

Le respect des règles d'hygiène est également fondamental. Une mesure élémentaire comme le lavage des mains permet par exemple d'éviter la diffusion des entérobactéries

résistantes. C'est pourquoi il est important d'éduquer le public et les professionnels de santé à ce propos [23] [45].

La lutte contre les infections nosocomiales est aussi un axe essentiel. Beaucoup de bactéries multi-résistantes sont contractées dans des établissements de soins. Une bonne hygiène du personnel est nécessaire, mais l'hygiène des locaux et du matériel est tout aussi importante.

3.2.3.2. *La lutte contre les infections nosocomiales*

Avant 1988, la France accusait un retard important dans la prévention des infections nosocomiales. Depuis, la mise en place en 1988 des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) dans chaque établissement, l'institution en 1992 du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) et de cinq Centres de Coordination Interrégionaux de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN), ainsi que la création d'équipes d'hygiène dans les hôpitaux ont fait évoluer considérablement la mobilisation des professionnels de soin [62].

Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) est une instance officielle (décret n°991034 du 6 décembre 1999, circulaire n° 645 du 29.12.2000). Ses missions sont définies par la loi : prévention et surveillance des infections nosocomiales, information et formation du personnel, évaluation des actions de lutte contre l'infection nosocomiale. Le CLIN répond à un souci de transparence et de coordination. Il se réunit régulièrement et surveille les différents indicateurs suivants [63]:

- Incidence des infections du site opératoire
- Incidence des bactéries multi résistantes
- Incidence des bactériémies
- Consommation des solutions hydro alcooliques
- Consommation d'antibiotiques.

Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) est une instance de proposition, de coordination et d'évaluation, constituée d'experts hospitaliers. Ce comité propose des objectifs prioritaires et des méthodologies standardisées de surveillance et de prévention au ministre. Il a été créé par un arrêté du 3 août 1992 modifié par un arrêté du 19 octobre 1995 qui a élargi sa composition à des représentants de l'hospitalisation privée [63].

Malgré les résultats déjà obtenus, des progrès restent à accomplir. Dans ce but un nouveau Plan Stratégique National 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins a été mis en place. Il fait suite au plan 2005-2008 mais élargit la prévention des infections associées aux soins à l'ensemble du parcours de soins (établissements de santé, établissements médicosociaux, soins de villes). Dans cette optique, le plan s'articule en trois axes stratégiques [62] :

- Développer une politique globale de prévention des IAS.
- Mobiliser les acteurs sur la prévention et la maîtrise des IAS.
- Agir sur les déterminants du risque d'IAS.

La réussite de la mise en œuvre de ce plan stratégique nécessite la mobilisation de tous les acteurs de terrain. Les Agences Régionales de Santé, en liaison avec le réseau CCLIN ont un rôle primordial dans l'accompagnement des acteurs des trois secteurs de soins pour la réalisation de leurs objectifs prioritaires et dans l'élaboration du projet régional de santé.

3.2.4. Dans le domaine vétérinaire

La surconsommation des antibiotiques concerne également le domaine vétérinaire et agricole. Leur utilisation massive est une des sources probables du développement de la résistance aux antibiotiques. En effet, la transmission entre l'animal et l'homme de bactéries résistantes aux antibiotiques par contact direct, par voie alimentaire, ou *via* l'environnement a été mise en évidence [56].

Au niveau international, des actions de lutte contre l'antibio-résistance ont été engagées dès les années 1990 par des organisations, telles que la *Food and Agriculture Organization* (FAO), l'OMS et l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale), qui recommandent aux pays d'adopter des mesures en faveur de la sauvegarde des antibiotiques. Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé Animale a publié en 2004 des normes et lignes directrices sur l'appréciation des risques d'antibio-résistance secondaires à l'usage des antibiotiques chez les animaux. Et plus récemment, des lignes directrices pour l'analyse des risques d'origine alimentaire liés à la résistance aux antibiotiques ont été adoptées en juillet 2011 par la Commission du *Codex alimentarius*, organisation créée par la FAO et l'OMS. Au niveau européen, les différentes instances comme l'ECDC et l'Autorité européenne de sécurité alimentaire, se mobilisent également contre ce phénomène [47]. Depuis 2006, l'utilisation en élevage des antibiotiques comme facteur de croissance est interdite au sein de l'Union Européenne alors qu'elle est toujours utilisée dans d'autres pays comme les Etats-Unis. Cependant, la FDA (*Food and Drug Administration*) a publié en 2012 un règlement limitant l'utilisation des céphalosporines chez les animaux, car elle s'inquiète que leur utilisation chez les bovins, porcs et volailles contribue au développement de souches bactériennes résistantes aux céphalosporines [56].

En France, l'ANSES a entrepris plusieurs actions, dont l'établissement de dispositifs de surveillance renforcés comme les réseaux Résapath et *Salmonella*, mais également le suivi de la consommation des antibiotiques [56].

Le réseau Resapath collecte les données sur la résistance aux antibiotiques chez des bactéries isolées d'animaux malades dans le cadre du diagnostic vétérinaire. Ces données ont permis en 2012 la publication d'une étude mettant en évidence des cas de transmission de l'homme vers des animaux domestiques de *Staphylococcus aureus* [56].

Le réseau *Salmonella* recueille des souches de Salmonelles d'origine non humaine (alimentation, environnement, production animale) pour la détermination du sérotype et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques. Ces informations ont permis en 2010 de mettre en lien une épidémie humaine à *Salmonella typhimurium* multi-résistantes (trentaine de cas), avec la consommation d'un lot contaminé de fromage de vache au lait cru. Il a ainsi été

démontré la possibilité d'une transmission d'une bactérie pathogène multi-résistante de l'animal à l'homme *via* l'alimentation [56].

Ces deux exemples confirment qu'il n'y a pas de frontière entre les agents infectieux du monde animal et ceux de la population humaine, chacun constituant probablement le réservoir de l'autre [56].

L'ANSES a également mis en place le Plan Ecoantibio 2012-2017, en collaboration avec le Ministère en charge de l'agriculture. C'est un plan national de réduction des risques d'antibio-résistance en médecine vétérinaire qui vise à réduire de 25% en 5 ans l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire. La France fait ainsi partie des premiers pays européens à se mobiliser concrètement. Ce plan a été lancé en même temps qu'un plan européen, dont il décline les objectifs au niveau national. Il prévoit un usage prudent et raisonné des antibiotiques avec un objectif double : diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne sans altérer la santé des animaux, et préserver durablement l'efficacité des traitements. Il se décline en 5 axes [56] :

- Axe 1 : promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibio-résistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques.
- Axe 2 : développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques.
- Axe 3 : renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque.
- Axe 4 : conforter le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibio-résistance.
- Axe 5 : promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales.

3.3. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques

Afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques, la découverte de nouveaux antibiotiques est nécessaire. Mais la recherche est également axée sur la découverte d'autres

molécules permettant par exemple d'atténuer la virulence ou de potentialiser l'effet d'antibiotiques existant.

3.3.1. Nouveaux Antibiotiques

Le développement de nouveaux antibiotiques est essentiel à la lutte contre l'antibio-résistance. C'est pourquoi des programmes censés stimuler la recherche, évoqués plus haut, tels que proGram « *the 10x20 initiative* » ou *New Drugs 4 Bad Bugs*, ont été instaurés. Cette partie fait un état des lieux sur les récentes molécules antibiotiques à l'étude.

3.3.1.1. Les phases de la recherche clinique [64]

Afin de pouvoir comprendre la section suivante, il est nécessaire de faire un rappel sur les différentes phases d'un essai clinique.

Un essai clinique (ou étude clinique) est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. Ces études sont souvent effectuées après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour confirmer leur pertinence et leur sécurité. Elles nécessitent aussi l'accord des autorités de santé ou d'éthique du pays où elles ont lieu. Ils se déroulent en plusieurs phases :

- Phase préclinique : elle consiste en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, l'étude des organes-cibles. À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable et la dose sans effet toxique observable.

- La phase I : à ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets humains sains, sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.
- La phase II : les essais sont réalisés sur des patients. Leur objectif est de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.
- La phase III : menés sur de larges populations de patients, les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsqu'il n'existe aucune thérapie). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.
- La phase IV : les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance) et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques.

3.3.1.2. Les β -lactamines

3.3.1.2.1. Céphalosporines

- Céftaroline : cette molécule a obtenu récemment l'aval de la FDA (2010) et de l' *European Medicines Agency* ou EMEA (2012) pour le traitement d'infections à bactéries à Gram positif : certaines pneumopathies communautaires, et des infections de la peau et des tissus mous. Elle a été lancée sur le marché européen en août 2012. C'est une céphalosporine avec un spectre d'activité élargie sur les bactéries à Gram positif dont les Staphylocoques dorés résistants à la Vancomycine (VRSA) et les SARM. Son activité anti-SARM est attribuée à sa capacité de lier les PLP avec une plus haute affinité et une meilleure efficacité que les autres β -lactamines existantes. Plusieurs études démontrent qu'il y a une faible probabilité de développement de résistance face à cette molécule. Cependant elle semble induire la production de céphalosporinases chromosomiques, et pour cette raison, son utilisation devrait être évitée dans le cas d'infection à bactéries à Gram négatif connues pour produire de telles enzymes [53] [65].
- Céftobiprole : c'est le composant actif d'une prodrogue : le céftobipromedocaril. Cette molécule partage des propriétés quasi-similaires à la Céftaroline. Déjà approuvée au Canada et en Suisse, elle a été rejetée en 2008 par la FDA et en 2010 par l'EMEA sous le motif d'un souci d'intégrité des données concernant les études cliniques. En février 2013, l'EMA lui a accordé une AMM. La revue du dossier d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché est en cours aux Etats-Unis [53] [65].
- Céftolozane/tazobactam : cette combinaison avec un inhibiteur de β -lactamase est en développement pour le traitement d'infections sévères à bactéries à Gram négatif. En 2013, l'étude clinique était en phase III pour les infections urinaires compliquées, les pneumopathies acquises à l'hôpital, et les infections intra-abdominales. Les données obtenues sont prometteuses concernant le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* [53] [65].

3.3.1.2.2. Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont les β -lactamines possédant le spectre d'activité le plus large.

- Panipénème : cette molécule administrée par voie parentérale, est commercialisée au Japon, en Corée et en Chine, avec pour indication les infections urinaires, les infections respiratoires, infections à la suite d'acte chirurgical, et infections obstétricales/gynécologiques. Elle est coadministrée avec le bêtamipron, un anion inhibiteur du transport tubulaire qui inhibe l'absorption de la molécule dans le tubule rénal. Comme les autres carbapénèmes, son spectre large comprend les bactéries à Gram négatif et à Gram positif aérobies et anaérobies. Les bactéries qui y sont sensibles sont notamment les entérobactéries telles qu'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, les SAMS, Streptocoques. Son activité est moindre concernant les SARM [53].
- Biapénème : lancée au Japon en 2002, cette drogue parentérale est actuellement en phase clinique II aux Etats-Unis. Elle démontre une efficacité concernant un large spectre de bactéries couvrant les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, anaérobies, et même les souches productrices de β -lactamases [53].
- Razupénème : c'est une nouvelle molécule d'administration parentérale pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous. En 2013, elle était en phase II des essais cliniques. Son spectre large comprendrait également les bactéries productrices de BLSE, même si l'activité serait moindre [53].
- Tebipénème/pivoxil : c'est le premier carbapénème d'administration orale à être développé, dans le but de traiter les infections respiratoires hautes. En 2013, il était en phase II des essais cliniques. Il ne serait pas actif contre les SARM, mais serait actif contre les *S. pneumoniae* multi-résistants, et *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* [53].

3.3.1.2.3. Monobactams

Une molécule est à l'étude. Elle est pour l'instant nommée BAL30072, et est en phase I des essais cliniques. Elle aurait potentiellement une activité contre une large gamme de bactéries à Gram Négatif, notamment contre les bacilles multi-résistants tels qu'*Acinetobacter baumannii* [53].

3.3.1.3. Aminosides

La Plazomicinz était en 2013 en phase II des essais cliniques. C'est la première molécule de la nouvelle génération des aminosides : les néoglycosides. Les données suggèrent une activité anti-bactéries à Gram positif ou négatif, et les essais sur des volontaires sains n'ont pas démontré d'activité néphrotoxique et/ou ototoxique (fréquent chez les aminosides) [53] [65].

3.3.1.4. Quinolones

- Bésifloxacin : cette fluoroquinolone, topique ophtalmique, a été approuvée en 2009 par la FDA pour traiter les conjonctivites à bactéries sensibles. Ce médicament est actif envers les pathogènes oculaires les plus communs comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* [53].
- Némonoxacin : c'est une quinolone non fluorée, en phase III de développement clinique. Elle montre *in vitro* et *in vivo* une efficacité prometteuse contre les pathogènes des pneumopathies communautaires [53] [65].
- Delafloxacin : en phase II, cette fluoroquinolone d'administration orale ou parentérale est active contre diverses bactéries à Gram positif dont *Staphylococcus aureus*

résistant à la méticilline et aux quinolones. Elle présente également une activité intéressante envers *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* [53] [65].

3.3.1.5. Oxazolidinones

- Tédizolide : cette prodrogue d'administration intraveineuse est développée pour le traitement des infections à bactéries à Gram positif résistantes à la pénicilline et à d'autres classes d'antibiotiques. Elle montre une amélioration de l'efficacité antimicrobienne par rapport au linézolide. De plus, contrairement à ce dernier, aucune toxicité hématologique n'a été répertoriée. En 2013, cette molécule était en phase III des essais cliniques [53] [65].
- Radézolide : cette molécule montre une activité contre les pathogènes respiratoires supérieure à celle du linézolide. En 2013, les essais cliniques étaient en phase II [53] [65].

3.3.1.6. Glycopeptides

- Télavancine : c'est un dérivé lipoglycopeptidique de la vancomycine à administration quotidienne unique. Cette molécule a une activité antibactérienne rapide. Son étude *in vitro* montre une activité envers les bactéries à Gram positif cliniquement importante, y compris contre le SARM. Sa structure unique apporte une amélioration de l'efficacité envers les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides. Elle a été approuvée en 2013 par la FDA pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, et par l'EMA pour le traitement des adultes souffrant d'infections nosocomiales respiratoires suspectées d'être causées par le SARM, seulement dans les situations où il n'y a pas d'autre alternative [53] [65].
- Oritavancine : ce lipoglycopeptide semi-synthétique a au moins trois mécanismes d'actions : inhibition de la transglycosylation, inhibition de la transpeptidation, et

interaction avec la membrane cellulaire. Cette molécule semble prometteuse pour le traitement des infections à bactéries à Gram positif dont les SARM, et les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE). Sa demi-vie est longue, et il semble que le traitement soit efficace en une dose. Elle est en phase III des essais cliniques [53] [65].

3.3.1.7. Tétracyclines

- Eravacycline : en phase II des essais cliniques, cette molécule est une fluorocycline administrable par voie orale et parentérale et avec un spectre d'activité antimicrobienne concernant toutes les bactéries à Gram négatif [53].
- Omadacycline : cette molécule est similaire à la tigécycline par son spectre d'action (bactéries à Gram négatif ou positif), mais son administration est orale. Son indication serait le traitement des infections de la peau et des tissus mous. Elle est en phase III des essais cliniques [53].

3.3.2. Inhibiteurs de β -lactamases

Plusieurs composés sont étudiés pour leur potentiel d'inhibition des β -lactamases. L'amélioration recherchée par rapport aux inhibiteurs déjà disponibles est une activité sur un plus grand nombre d'enzymes, notamment les carbapénèmeases et les céphalosporinases, sur lesquelles les anciennes molécules ont peu d'effet. L'avibactam est un de ces agents en développement clinique. On l'associerait notamment à la céftazidime ou la céftaroline. Son association à l'aztreonam a également été étudiée, et a montré *in vitro* une efficacité envers les bactéries productrices d'enzymes NDM-1 [53] [65].

3.3.3. Peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont de petites protéines de 12 à 50 acides aminés présentes largement dans le règne animal et végétal, et capables de défendre l'hôte face à des agressions par des microorganismes pathogènes. Chez l'homme ces PAM sont des éléments clés de l'immunité innée [66].

Les PAM possèdent une structure amphiphile. Il existe de nombreuses familles de PAM que l'on classe en peptides cationiques et non-cationiques. Ce sont surtout les peptides cationiques qui sont intéressants ici. On distingue plusieurs sous-familles de PAM cationiques : linéaires en hélice α , cycliques riches en cystéines, peptides en feuillet β , linéaires riches en acides aminés spécifiques [67].

Leur principale action antibactérienne repose sur une action directe à la surface de la bactérie qui aboutirait à une perméabilisation membranaire. Trois modèles ont été proposés pour comprendre ce phénomène [67]:

- Modèle « *barrel stave* » ou douves de tonneaux : un nombre variable de canaux sont formés par les peptides qui se positionnent en cercle, formant un pore aqueux. Un recrutement progressif de peptides au niveau de la membrane permet d'agrandir la taille des pores. Tout ceci conduit à la fuite du contenu cytoplasmique par le pore formé, et à la mort de la bactérie.
- Modèle des pores toroïdaux : ce modèle ressemble au précédent car il y a ce même principe de formation de pores induisant la lyse osmotique de la bactérie. Cependant la différence réside dans le fait qu'ici les lipides membranaires sont intercalés avec les peptides dans le canal transmembranaire formé.
- Modèle du tapis : les peptides se fixent à haute concentration à la surface de la membrane mais seulement par des interactions électrostatiques, et vont former un tapis. Fixés sur les phospholipides, les peptides s'organisent et provoquent l'effondrement de la membrane une fois la concentration seuil atteinte, créant ainsi un effet détergent perforant la membrane et laissant le contenu cytoplasmique

s'échapper. Pour que ce mécanisme fonctionne, il est nécessaire que les peptides recouvrent toute la surface de la membrane et se trouvent en concentration suffisante pour agir.

D'autres mécanismes d'action, intracellulaires cette fois-ci et impliquant notamment des interactions avec l'ADN existeraient mais des études plus approfondies sont nécessaires pour le confirmer. Certains PAM combindraient même les deux actions extra et intracellulaires [66] [68].

Afin d'élargir la gamme de médicaments antibactériens, les scientifiques se penchent sur ces PAM, car ils présenteraient de nombreux avantages par rapport à un traitement antibiotique classique. Tout d'abord, les PAM présentent un large spectre d'action contre de nombreuses bactéries à Gram positif ou négatif. De plus, leur action entraîne la mort bactérienne rapidement et implique de nombreuses cibles, et ceci de façon sélective sur les bactéries. Mais l'avantage majeur des PAM est leur action envers les bactéries résistantes, voire multi-résistantes aux antibiotiques. Leur mécanisme d'action rendrait difficile la mise en place de mécanismes de résistances efficaces. En effet, il peut paraître improbable de penser qu'une bactérie puisse modifier totalement sa membrane pour empêcher leur action, car de trop grandes modifications pourraient avoir des conséquences sur l'équilibre osmotique de celle-ci et sur les apports nutritionnels. Très peu de bactéries seraient naturellement résistantes à ces PAM dont *Proteus* ou *Serratia*, par une composition particulière de leur membrane externe (lipides peu chargés, ou baisse du potentiel transmembranaire diminuant l'affinité des PAM). Enfin les PAM ont la capacité de neutraliser certaines toxines et donc leurs conséquences, et de stimuler la réponse immunitaire innée de l'hôte diminuant ainsi une potentielle réaction inflammatoire nocive [66] [67].

La mise en place d'un tel traitement serait donc prometteuse, mais des obstacles majeurs existent. En premier lieu, leur production coûte très cher, et le recul reste faible quant à leur toxicité potentielle en tant qu'agent anti-infectieux. Il y aurait aussi un problème de digestion protéolytique par des enzymes de l'hôte [68]. D'autre part, certaines études ont démontrés l'existence de résistance acquises aux PAM. Ces mécanismes différents sont [66]:

- La dégradation du PAM par des enzymes protéolytiques : par exemple, *Staphylococcus aureus* et la sécrétion d'une métalloprotéase, l'auréolysine, qui clive les peptides,
- La modification des protéines membranaires,
- La modification de la fluidité membranaire : en augmentant les interactions hydrophobes, les bactéries à Gram négatif réduisent la fluidité membranaire et donc la sensibilité aux PAM,
- La modification de la charge nette : l'action des PAM réside dans leur charge positive attirée par la charge négative des micro-organismes. Certaines bactéries telles que *Staphylococcus aureus* possèdent des gènes codant pour des protéines induisant l'ajout de D-alanine aux peptidoglycane, et aboutissant ainsi à une estérification de l'acide teichoïque et une réduction de la charge nette négative,
- Modification des cibles intracellulaires,
- Mécanisme d'efflux : ceci a notamment été observée chez *Neisseria gonorrhoeae*.

Toutefois, la résistance des bactéries face aux PAM serait bien moins importante que celle aux antibiotiques.

Pour toutes ces raisons, des PAM ou des dérivés sont en cours de développement clinique. On peut citer par exemple :

- Brilacidine (anciennement PMX-30063) : Cette molécule a montré une action envers *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, et des espèces à Gram négatif comme *Escherichia coli*. Son activité bactéricide reposerait sur une action directe qui perturberait la membrane bactérienne, et ce de façon sélective. Ce traitement a passé la phase II des études cliniques : 215 patients ont été enrôlés, souffrant d'infections aiguës de la peau et des tissus mous causées par des SARM ou SAMS. Les données obtenues prouvent son efficacité, mais concernant les effets indésirables, jusqu'à 80% des patients ont souffert de paralysie, d'engourdissement ou de fourmillement. Ceci n'a pas été un motif d'arrêt de l'étude. La molécule est actuellement en phase IIB, afin de rechercher une efficacité thérapeutique à une dose plus faible et selon un temps de traitement plus court [68] [69].

- POL7080 : Ce nouvel agent aurait une action spécifique envers *Pseudomonas aeruginosa*. Il a démontré une innocuité et une tolérance sur le plan clinique dans un essai clinique de phase I, qui s'est terminé fin 2013 [68].

3.3.4. Thérapie anti-virulence

L'objectif d'une telle thérapie n'est pas de tuer la bactérie pathogène, mais de bloquer les systèmes qui la rendent pathogène pour l'homme. Un tel traitement n'existe pas encore mais plusieurs perspectives sont étudiées.

3.3.4.1. Approche du Quorum Sensing

Le quorum sensing (QS) est un ensemble de mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes au sein d'une même population bactérienne. Ce système permet notamment de réguler la production des facteurs de virulence [70].

Cette communication de cellule à cellule chez les bactéries, repose sur la sécrétion de petites molécules diffusibles appelées des auto-inducteurs. Lorsqu'un seuil de concentration est atteint, ces auto-inducteurs interagissent avec un régulateur transcriptionnel, permettant l'expression spécifique, en réponse, d'un groupe de gènes. En plus de favoriser l'organisation de la production de facteurs de virulence, ce mécanisme contribuerait aussi à la résistance aux antibiotiques, et à la formation de biofilms [70].

L'identification et le développement d'enzymes et de composés chimiques qui inhiberaient le QS serait donc une alternative aux antibiotiques classiques. L'un des avantages majeurs est que le fait de ne pas altérer la croissance de la bactérie, permettrait d'éviter l'apparition de mécanisme de résistance, et donc diminuerait la pression de sélection [68].

Des études ont été menées chez *Pseudomonas aeruginosa*. Le QS de cette bactérie contrôlerait 10% des gènes de ce pathogène et sa pathogénicité a été démontrée sur différents modèles animaux. Il a été montré *in vivo* qu'un mutant déficient dans la production d'auto-inducteurs présente une virulence atténuée chez la souris. Il a aussi été montré le même résultat lors d'une inhibition pharmacologique de ce système. Un inhibiteur de ce QS ne serait pas seulement une perspective de traitement, mais également une solution pour prévenir la colonisation de cette bactérie en biofilm sur le matériel hospitalier. Plusieurs voies d'inhibition sont possibles, et diverses études sur les animaux sont en cours [70].

Chez *Staphylococcus aureus*, le QS est principalement sous le contrôle du système agr (*accessory gene regulator*). Le locus agr est composé de deux promoteurs P2 et P3 qui génèrent deux transcrits primaires, respectivement ARN II et ARN III. L'ARN messager transcrit par P2 est constitué de quatre gènes, agrA, agrB, agrC et agrD. Toutes ces protéines sont nécessaires pour l'activation de P2 et P3. Agr D code pour un peptide immature, dont la maturation sera médiée par agr B. Ce peptide mature est l'autoinducteur. A partir d'une certaine concentration dans le milieu extracellulaire, il active le système à deux composants agrA / agrC. Agr D se fixe sur le récepteur transmembranaire agrC et induit l'autophosphorylation du résidu histidine en C-terminal de ce dernier. Agr C va ensuite transférer ce résidu sur le domaine N-terminal de agrA, qui se liera aux promoteurs, et activera l'expression de l'ARN II et l'ARN III. L'activation de P3 et la synthèse d'ARN III qui en découle se fait lorsque la concentration d'auto-inducteur a atteint un certain seuil, et conduira à l'expression des toxines et facteurs de virulence [71]. Des chercheurs américains ont alors pensé à chercher parmi les bases de données commerciales (par screening virtuel), des petites molécules qui seraient capables d'empêcher la phosphorylation de l'agrA. Plusieurs molécules ont ensuite été sélectionnées et testées *in vitro* sur du sang de lapin, afin d'observer l'activité hémolytique de l'hémolysine α . Une molécule a donné des résultats prometteurs. Elle est en fait le principe actif d'un médicament ancien déjà approuvé par la FDA, le diflunisal. Ce médicament est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Cette découverte pourrait ouvrir la voie pour le développement de nouvelles thérapies [72].

3.3.4.2. *Inhibiteur de FimH*

Les infections urinaires sont très fréquentes, particulièrement chez les femmes.

Le germe le plus impliqué dans ces pathologies est *Escherichia coli*. Il concernerait 85% des infections. De plus cette bactérie devient progressivement résistante à de plus en plus d'antibiotiques. Les infections aiguës commencent quand *E. coli* est introduit dans le système urinaire. Là, cette bactérie utilise des pili de type I associés à des sous-unités protéiques, des adhésines FimH, pour se lier spécifiquement au récepteur des cellules épithéliales et faciliter la colonisation et l'invasion des cellules uro-épithéliales. Afin de contrer ce mécanisme et d'atténuer la virulence du pathogène, des agents ciblant la FimH sont en développement. Les études sont pour l'instant au stade de l'expérimentation animale [68].

3.3.4.3. *Inhibiteurs des pompes à efflux*

Cette piste est également une approche étudiée pour le traitement des bactéries multi-résistantes. Des agents utilisés par voie systémique sont toxiques. On peut citer le composé MP601,205 dont le développement a été arrêté : cette molécule était en phase clinique Ib, mais les données ont révélé une trop grande toxicité. Cependant des agents utilisés par voie topique pourraient se révéler prometteurs [65] [68].

3.3.4.4. *Nanoparticules*

Les nanoparticules sont des éléments ayant une taille nanométrique, entre 1 et 100 nanomètres. Elles reçoivent depuis quelques années une attention particulière en raison de leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques uniques.

Les plus petits de ces éléments auraient également des propriétés antibactériennes. Les bactéries ont une taille de l'ordre du micromètre, alors que les pores bactériens font

quelques nanomètres. Ceci explique que les nanoparticules possèdent une capacité particulière à traverser la cellule bactérienne. L'activité bactéricide de ces nanoparticules dépend de leur taille, leur stabilité, et leur concentration dans le milieu [68].

Il a été établi que la production de facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*, tels que la pyocyanine et la pyoverdine, ainsi que la formation de biofilms nécessitent des ions métalliques. Il a également été montré que certains ions métalliques exerçaient une activité antibactérienne et anti-biofilm envers ces bactéries. Des scientifiques ont alors eu l'idée de tester plusieurs ions métalliques afin d'identifier celui qui a le meilleur potentiel d'anti-virulence. Lors de cette étude dont les résultats ont été publiés en mai 2014, 36 ions différents ont été testés. Il s'est avéré que l'ion Zn^{2+} et la nanoparticule ZnO avaient une activité antibactérienne efficace. Zn^{2+} réduit l'expression des facteurs de virulence, et la capacité de formation de biofilm, mais ne semble pas avoir d'activité cytotoxique. Les particules de ZnO sont déjà couramment utilisées dans l'industrie cosmétique ou alimentaire. Le mécanisme impliqué serait l'induction de l'expression à une certaine concentration d'un gène qui conduirait à la formation de pompes à efflux expulsant les ions métalliques de la cellule. Le QS pourrait également être impliqué [73]. Les particules de ZnO ont d'ailleurs déjà fait l'objet d'études antérieures, qui avaient démontré une activité antibactérienne envers *Staphylococcus aureus*, ou *Escherichia coli*. Une étude dont les résultats ont été publiés en 2012 avait notamment comparé l'activité de ZnO, CuO et Fe_2O_3 envers ces trois bactéries citées précédemment (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*). ZnO semblait être le plus efficace. Selon d'autres recherches, il semble que plus la particule de ZnO est petite, plus son activité antibactérienne est élevée. On peut donc conclure que dans la lutte contre les bactéries multi-résistantes, cette piste pourrait se révéler intéressante. Cependant, il est important avant toute application médicale, d'évaluer la taille, la morphologie et les propriétés électrostatiques de ces nanoparticules, afin de bien éviter tout problème de cytotoxicité [68].

Mais l'application de ces nanoparticules ne s'arrête pas là. En effet, elles pourraient également servir de transporteurs pour les antibiotiques classiques, en permettant de diminuer la dose à administrer, tout en augmentant leur activité et leur efficacité. En 2011 des chercheurs ont découvert des polymères capables de détecter et détruire physiquement des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ces nanoparticules biodégradables, qui peuvent

transporter des charges de médicament, s'assemblent lorsqu'elles entrent en contact avec de l'eau. Dans le corps humain, ces nanoparticules créent de nouvelles structures qui sont attirées vers les cellules infectées. La structure cible les membranes des bactéries à partir de l'interaction électrostatique. Avec précision, les antibiotiques peuvent pénétrer dans la cellule et la détruire de l'intérieur après avoir été déposés par les nanoparticules. Les nanoparticules sont ensuite éliminées naturellement par le corps [74].

3.3.4.5. *La réponse SOS bactérienne*

Evoquée précédemment, la découverte du rôle important de ce mécanisme ouvre de nouvelles perspectives de recherche pour lutter contre l'antibio-résistance.

L'activation de cette réponse fait suite à la levée d'inhibition par le répresseur LexA sous l'action de l'activateur RecA. Ces protéines sont des cibles potentielles pour des médicaments. Des travaux publiés en 2005 ont montré qu'en interférant avec la dégradation de LexA intervenant lors de la fixation de RecA, il était possible de rendre une souche d'*Escherichia coli* inapte à développer une résistance à la ciprofloxacine *in vitro* et *in vivo*. Ces résultats s'expliquent par une diminution de la fréquence d'apparition de mutations entraînant la résistance, une conséquence de la non-induction de l'expression des polymérases du système SOS [44].

3.4. La phagothérapie

3.4.1.1. *Définition*

Les bactériophages sont des virus qui infectent seulement les bactéries : ce sont des parasites intracellulaires stricts qui se multiplient à l'intérieur des bactéries en détournant toute ou une partie de la machinerie biosynthétique de l'hôte. Ils sont environ 50 fois plus petits qu'une bactérie. On les trouve partout dans l'environnement. Bien que différents

bactériophages puissent contenir différents matériaux, ils contiennent tous de l'acide nucléique et des protéines. Selon le phage, l'acide nucléique peut être soit de l'ADN soit de l'ARN mais pas les deux et il peut être présent sous différentes formes [75] [76].

3.4.1.2. *Cycle infectieux*

Il existe deux types de phages : les phages « tempérés » et les « virulents » qui diffèrent par leur mode d'action. Dans tous les cas, la première étape de l'infection est l'adsorption du phage sur la cellule hôte après fixation sur des récepteurs bactériens spécifiques. Cette étape est réversible. La deuxième étape est l'attachement irréversible. Une fois le phage fixé à la bactérie, il produit une enzyme qui permet la formation d'un pore dans la paroi cellulaire bactérienne, et il injecte son matériel génétique. Là le processus de réplication virale peut commencer et conduit à la synthèse de génome et de protéines structurales nécessaires à la formation de nouveaux virus. Les phages virulents, ou lytiques démarrent la réplication aussitôt après avoir infecté la cellule. Les nouveaux virions sont assemblés et produits dans un court laps de temps. La libération des nombreux nouveaux phages se fait grâce à la lyse de la cellule hôte par des protéines virales. En ce qui concerne les bactériophages tempérés ils peuvent demeurer dans un état quiescent en intégrant leur matériel génétique à l'ADN de la bactérie. On parle alors de provirus ou de prophage, c'est-à-dire un virus dont le matériel génétique est intégré au génome de l'hôte. Ces phages endogènes sont copiés à chaque division cellulaire avec l'ensemble de l'ADN de la bactérie, que l'on qualifie alors de lysogène. Pendant cette phase de latence, l'expression des gènes codés par le génome du phage est en général réprimée par une protéine répresseur. Puis dans certaines conditions (stress par exemple, carence...) le prophage sort de son état quiescent et active son cycle réplcatif. Il s'excise du génome de l'hôte et entre dans un cycle lytique. Ce sont uniquement les phages tempérés qui intègrent le génome de la bactérie et qui participent aux transferts horizontaux de gènes, dont les gènes de résistances, entre les populations bactériennes [75] [76].

3.4.1.3. Application en thérapeutique antibactérienne

L'utilisation de ces bactériophages pour traiter les infections bactériennes est une perspective qui avait déjà été étudiée aux environs de la seconde guerre mondiale. Mais une fois les antibiotiques découverts, ces études n'ont pas été poursuivies, excepté dans certains pays de l'ex-URSS. Ces dernières années, le problème d'antibio-résistance a donné un intérêt nouveau à cette voie thérapeutique qui fait de nouveau l'objet de recherche poussée. Seuls les phages virulents, qui entraînent une lyse rapide de la bactérie, présentent un intérêt médical. Les phages sont déjà utilisés dans des domaines, tels que la sécurité alimentaire (exemple de litshield® un mélange de 6 phages approuvé par la FDA utilisé pour contrôler la présence de *Listeria monocytogenes* dans l'alimentation industrielle), l'agriculture, ou encore à des fins de diagnostics biologiques en médecine, en permettant la détection et le typage d'une bactérie [75] [76].

3.4.1.3.1. Avantages de la phagothérapie

Le développement d'une phagothérapie antibactérienne aurait plusieurs avantages. Les phages régulent la population des bactéries en induisant leur lyse. Ils peuvent être actifs contre diverses bactéries, des Gram négatif aux Gram positif, mais aussi sur les bactéries multi-résistantes. Au contraire d'un antibiotique, un phage est spécifique, ce qui limite son spectre à une seule espèce, voire à un ou plusieurs types au sein de l'espèce. Cet aspect permet de limiter la pression de sélection aux antibiotiques, notamment car il n'agira pas sur la flore commensale [76].

De plus cette thérapie présenterait moins d'effets secondaires selon de nombreuses études précliniques sur les animaux et quelques études sur des patients volontaires. Il faudrait tout de même des études cliniques supplémentaire afin d'avoir des données de toxicité plus fournies quant à son utilisation en thérapie humaine [76].

Un autre aspect positif est la large distribution des phages après une administration systémique. Certains seraient même capables de franchir la barrière hémato-méningée, et cela permettrait une utilisation de ces agents pour traiter les infections du système nerveux central. D'autres phages auraient également la capacité de détruire des biofilms [76].

Enfin, l'aspect économique de la phagothérapie semble intéressant, et le coût serait moins élevé que celui d'une antibiothérapie [76].

Mais par-dessus-tout, la probabilité d'apparition d'une résistance bactérienne à un phage est très moindre, et même si elle peut arriver, elle n'est pas comparable avec la probabilité d'apparition d'une résistance à un antibiotique [76].

3.4.1.3.2. Obstacles au développement de la phagothérapie

On est encore loin d'une possible phagothérapie pour lutter contre les infections bactériennes en routine.

Déjà il est nécessaire de déterminer la dose optimale, la voie et la fréquence d'administration, ainsi que la durée du traitement avant d'étendre ce traitement [76].

Un désavantage majeur tient aussi du fait qu'il faudra connaître précisément la bactérie impliquée si on veut pouvoir traiter une infection, du fait de la spécificité des phages. L'innovation en matière de diagnostic rapide (cf. partie 3.2.2.2) pourrait aider à ce niveau. Cela consommera tout de même du temps, que l'on n'a pas dans certaines situations. Ce problème pourrait également être résolu avec l'administration d'un « cocktail » de phages sélectionnés parmi une collection de phages disponibles. Mais bien qu'il existe des méthodes standardisées pour produire une telle solution, il n'y pas encore de guidelines officiels clairs. D'ailleurs la stabilité des différents virus dépend de beaucoup de paramètres externes et internes, comme par exemple les conditions physicochimiques (température, pH,...), et cela pourrait poser des problèmes quant à la préparation d'une solution stable [75] [76].

Le fait que le spectre du phage soit très spécifique peut être un avantage (cf section précédente), mais aussi un inconvénient. En effet le plus souvent le phage ne reconnaîtra que quelques types au sein d'une espèce bactérienne. Ceci est un obstacle dans la mesure où, actuellement, il est relativement aisé de rechercher l'espèce en cause dans une infection, mais qu'il est plus difficile de connaître précisément le type impliqué.

Une autre préoccupation est la capacité potentielle des phages à transférer leur matériel génétique d'une bactérie à une autre. Ce transfert génétique pourrait être responsable d'un transfert des déterminants de pathogénicité et des facteurs de virulence et mener au développement d'un nouveau germe, ou d'une bactérie encore plus résistante. C'est pourquoi il faut utiliser les phages virulents en étant sûr d'avoir bien sélectionné un tel phage, et approfondir les recherches et les connaissances sur ces virus [75] [76].

La dernière étape du cycle infectieux d'un bactériophage est la lyse de la bactérie. Lors de ce mécanisme, diverses substances peuvent être libérées, dont des endotoxines présentes chez les bactéries à Gram négatif. Cela pourrait lors d'une lyse bactérienne massive entraîner une réaction immunitaire inflammatoire de l'hôte, qui aboutirait à une défaillance multiple d'organes. Ce paramètre est à prendre en compte lors du développement d'une phagothérapie. Cependant, il faut noter que cette issue potentielle s'applique déjà à certains antibiotiques bactéricides d'action rapide [76].

Finalement, il y a également un risque que les bactéries développent des mécanismes de résistance et donc que l'efficacité de la phagothérapie diminue. Il y a au moins 4 mécanismes pouvant être impliqués dans la résistance d'une bactérie à un phage spécifique : la perte ou le manque de récepteurs, des modifications structurales, le masquage des récepteurs qui empêcherait l'adsorption des phages dans les bactéries, et empêcher le phage de se répliquer (par dégradation de son ADN par exemple). Heureusement la fréquence de résistance durant des essais *in vivo* se révèle basse par opposition aux résultats *in vitro* [76].

3.4.1.3.3. Exemples d'utilisation en clinique humaine.

De nombreuses études sur les animaux ont été conduites, principalement sur des souris. Plusieurs de ces études ont conclu à l'efficacité d'un tel traitement par rapport à un traitement antibiotique classique.

En thérapeutique humaine, le premier rapport témoignant de l'utilisation de phages pour traiter des furoncles à staphylocoques date de 1931. Puis comme évoqué précédemment, les pays occidentaux ont délaissé la phagothérapie lors du développement des antibiotiques [76].

Cependant les pays de l'Est ont, eux, continué d'explorer cette voie. De nombreux rapports ont été publiés mais la barrière de la langue, et le fait que beaucoup d'études proviennent d'essais non-randomisés ont rendu l'exploitation de ces données compliquée au niveau international. Du fait de cette recherche approfondie, la Géorgie et la Pologne sont deux pays où une thérapie par phage est disponible en routine. Le traitement par bactériophage est autorisé depuis une dizaine d'années dans ces pays. Lors d'une conférence en 2012 en Géorgie, des scientifiques de l'institut ELIAVA spécialisé dans la phagothérapie expliquaient que les patients recevaient, en fonction de la virulence de leur bactérie soit un cocktail de phages pré-établi efficace sur une grande majorité de souches, soit un bactériophage spécifique [76] [77] [78].

Le premier essai clinique de phase I du genre ayant eu lieu aux Etats-Unis a été publié en 2009. Il évaluait la sécurité d'un cocktail de phages ciblant *E. coli*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Quarante-deux patients souffrant d'ulcères veineux chroniques aux jambes ont été sélectionnés. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été mis en évidence. Un autre essai a eu lieu au Royaume-Uni pour étudier l'efficacité d'un cocktail de six phages appliqué dans les oreilles de patients souffrant d'otites chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*. Le taux de colonies de la bactérie a diminué significativement chez les patients traités, et on a également relevé une diminution de l'intensité des symptômes, que ce soit à l'interrogatoire des patients, ou lors de l'observation clinique des médecins. Aucun effet indésirable n'a été reporté. En

Belgique, un essai clinique de phase I sur un petit groupe de patient (neuf individus) a récemment été mené dans un centre de brûlure d'un hôpital militaire de Bruxelles. Les patients étaient localement traités par un cocktail constitué de trois phages lytiques ciblant *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Le cocktail en spray était pulvérisé sur une large section de la brûlure, alors qu'une portion éloignée de la lésion et non traitée servait de témoin. Les résultats complets n'ont pas encore été publiés, mais aucun effet indésirable n'a été observé [76]. En France, une étude doit débuter à l'automne 2014. C'est le projet collaboratif européen Phagoburn qui cherche à étudier l'usage thérapeutique des bactériophages pour traiter les infections cutanées chez les patients brûlés. Les essais seront conduits dans sept hôpitaux de France, Suisse et Belgique [79].

3.5. Diminuer la persistance de l'antibiotique dans l'environnement

3.5.1. Les effluents hospitaliers [56]

Depuis les années 2000, des études ont été menées dans plusieurs hôpitaux français. Elles ont mis en évidence la présence dans les rejets hospitaliers, de nombreux médicaments, d'organismes pathogènes, produits de diagnostic, mais aussi d'anesthésiants, de désinfectants et de produits d'entretien.

Ces effluents sont collectés par les réseaux urbains et envoyés sans traitement préalable ou différencié, vers les stations d'épurations. Leurs niveaux de contamination et d'impacts négatifs pour les eaux, ainsi que les risques sanitaires et éco-toxicologiques potentiels ne sont pas du tout pris en compte. De plus, les stations d'épurations n'éliminent les molécules des médicaments ainsi que les micro-organismes que partiellement. Tout cela constitue un danger de contamination des ressources aquatiques ayant une incidence sur la santé humaine. Enfin, comme évoqué précédemment, l'évacuation conjointe de bactéries pathogènes et d'antibiotiques crée une situation pouvant augmenter la pression de sélection des bactéries et donc les risques d'antibio-résistance.

Suite à une étude publiée en janvier 2011 et réalisée par l'ANSES qui montrait qu'un quart des échantillons d'eau testés contenaient des traces de médicaments, un Plan National sur les Résidus de Médicaments (PNRM) a été lancé le 30 mai 2011. Une des pistes est la meilleure gestion des effluents hospitaliers, afin d'éviter de les mélanger aux effluents urbains. Cette différenciation a pour but de permettre d'agir aux points d'émission des déchets hospitaliers avec un traitement spécifique, et de limiter les rejets vers le milieu naturel en aval des stations d'épurations.

C'est dans ce cadre qu'est testé le site SIPIBEL en Haute-Savoie. Dans ce lieu expérimental unique en France, la configuration de la station d'épuration permet depuis 2013 de collecter et de traiter les eaux usées avec une ligne dédiée aux rejets hospitaliers. Ceci permet d'optimiser le traitement par boues activées, traitement destiné à éliminer les résidus médicamenteux. L'épuration par boues activées est un procédé biologique qui consiste à mettre en contact les eaux usées avec un mélange riche en bactéries par brassage pour dégrader la matière organique en suspension ou dissoute. Plusieurs difficultés sont à prendre en compte dans un projet tel que celui-ci. Tout d'abord, la présence de molécules biologiquement actives peut générer des dysfonctionnements au cours des étapes d'épurations des eaux usées. D'autre part, certains antibiotiques semblent aussi pouvoir inhiber les bactéries nitrifiantes utilisées dans ces procédés.

L'ANSES a également mis en place en 2013 le projet de recherche PERSIST-ENV qui a pour objectif de comparer la dangerosité des rejets de station d'épuration soit conventionnelle (mélange des rejets urbains et hospitaliers), soit avec traitement en filière individuelle. Les biofilms sont les indicateurs utilisés afin d'évaluer l'impact des effluents hospitaliers.

3.5.2. Evolution de l'antibio-résistance dans le sol [56]

Des quantités massives d'antibiotiques issues du recyclage des eaux usées et des déjections des animaux de ferme sont rejetées dans l'environnement. Ceci est d'autant plus problématique que ces molécules antibiotiques à usage vétérinaire sont également pour

beaucoup utilisées en médecine humaine. Ces rejets favorisent la sélection de bactéries résistantes dans l'environnement, et les gènes de résistance de ces bactéries peuvent être transférés à des bactéries pathogènes pour l'homme.

Un projet de recherche, « Impactance » vise à comprendre l'implication qu'a pu avoir l'ajout d'antibiotiques à des concentrations correspondant à celles des sols amendés par des fumiers contaminés, sur la structure taxonomique et fonctionnelle des communautés microbiennes des sols, la sélection des bactéries résistantes, et le potentiel de dissémination de leurs gènes. Les résultats de ce projet aideront à la mise en place d'une politique concertée d'utilisation des antibiotiques par tous les acteurs professionnels, dans tous les secteurs concernées, de la médecine humaine ou vétérinaire, à l'horticulture, afin de minimiser la prolifération des bactéries résistantes et de leurs gènes, tout en respectant les contraintes thérapeutiques et économiques. Des parcelles de sols d'une plate-forme expérimentale située au Canada sont utilisées. On applique sur celle-ci depuis plus de dix ans des cocktails d'antibiotiques. Les échantillons de sols régulièrement prélevés sont destinés à être analysés tant chimiquement que microbiologiquement. L'évolution dans le temps de la structure des communautés bactériennes ainsi que de la diversité des gènes de résistance et des éléments génétiques mobiles sera étudiée par une technique de séquençage à haut-débit de l'ADN bactérien extrait du sol.

CONCLUSION

La découverte des antibiotiques est une avancée majeure dans le domaine de la santé humaine. Ces traitements permettant de lutter contre les infections bactériennes ont contribué à sauver de nombreuses vies.

Cependant, l'émergence et l'extension de l'antibio-résistance compromet leur efficacité, et représente une grave menace de santé publique. On craint alors un retour à une ère pré-antibiotique où la moindre infection bactérienne est susceptible d'entraîner la mort. La résistance des bactéries aux antibiotiques peut être d'origine naturelle. En effet, avant même l'utilisation des antibiotiques, des organismes résistants ont été isolés. Néanmoins, leur utilisation massive en thérapeutique, pas toujours justifiée, mais également dans d'autres domaines, a permis le développement de résistances acquises, et l'extension rapide de ce phénomène. De plus en plus de bactéries deviennent multi-résistantes, et cela conduit de plus en plus fréquemment à des situations d'impasse thérapeutique.

Toutes ces raisons ont contribué au fait que la lutte contre l'antibio-résistance est devenue une priorité pour de nombreuses organisations de santé, dont l'OMS. Plusieurs politiques de lutte nationales et internationales contre la résistance bactérienne ont été mises en place ces dernières années. Elles prônent notamment une politique de bon usage des antibiotiques, et la promotion de la recherche afin de découvrir de nouveaux antibiotiques. D'autres solutions sont envisagées, telles qu'un renforcement de la prévention des infections, et le développement de nouvelles thérapies antibactérienne. Les perspectives en matière de recherche d'alternatives aux antibiotiques sont diverses. On étudie par exemple la possibilité d'une thérapie diminuant la virulence de la bactérie pathogène, ou encore d'une phagothérapie, déjà mise en place dans quelques pays. Malheureusement, toutes ces pistes n'en sont qu'au stade de la recherche. La persistance des antibiotiques dans l'environnement, à cause notamment des effluents hospitaliers ou la surutilisation des antibiotiques dans le domaine agro-alimentaire, est également une piste de réflexion. L'Europe a interdit dès 2006 d'utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance. A l'échelle nationale, plusieurs

projets de recherche sont en cours, tels que le projet « PERSIST-ENV » et « Impactance » afin de limiter la présence des antibiotiques dans l'environnement.

L'antibio-résistance a donc fait l'objet de nombreuses études, et de nombreux moyens ont été mis en œuvre afin de limiter son apparition et la propagation des bactéries résistantes. Malgré tout, jusqu'à présent, les efforts ne se révèlent pas assez efficaces. L'OMS a d'ailleurs publié un rapport en avril 2014 soulignant l'insuffisance des dispositifs mis en place. C'est pourquoi, en plus d'encourager les recherches, il est nécessaire d'améliorer et de renforcer les politiques de bon usage des antibiotiques.

Dans cette optique de bon usage, le pharmacien a un rôle primordial. Il peut intervenir sur plusieurs aspects. Le premier est l'information et l'éducation des patients, afin de leur faire comprendre que la nécessité de recourir aux antibiotiques ne doit pas être systématique. L'intervention des pharmaciens dans ce domaine inclut également l'application des meilleures pratiques de dispensation possibles mais également de l'information sur l'importance de prendre l'antibiotique conformément à la prescription, tant en termes de régime posologique qu'en ce qui concerne la durée du traitement. En outre, par le biais des services existants de collecte des médicaments retournés aux pharmacies, les pharmaciens d'officine contribuent à la réduction des antibiotiques disponibles dans les ménages et évitent les cas d'automédication.

Enfin, il est important de souligner et de faire comprendre aux professionnels de santé et à la population que la résistance aux antibiotiques est l'affaire de tous, et que chacun peut contribuer à son niveau à la lutte contre cette menace.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] INSERM. (Mai 2013). Dossiers d'informations. [En ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/antibiotiques> (Consulté le 31/03/2014)
- [2] Ecosociosystèmes. La cellule bactérienne. [En ligne]. Disponible sur http://www.ecosociosystemes.fr/cellule_bacterienne.html (Consulté le 10/04/2014)
- [3] Les procaryotes. [En ligne]. Disponible sur www.medecineamiens.fr/.../01_Introduction_a_la_bacteriologie.ppt (Consulté le 10/04/2014)
- [4] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Bactériologie. [En ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/index.html> (Consulté le 10/04/2014)
- [5] Ruiz Villareal M. (2006) Bacterial morphology diagram [Figure]. Disponible sur http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bacterial_morphology_diagram.svg?uselang=fr
- [6] Généralité structure bactérienne. [Figure]. Disponible sur <http://www.biologiemarine.com/micro/structbac.htm>
- [7] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Anatomie fonctionnelle des bactéries [En ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.5.html#ID-12> (Consulté le 12/04/2014)
- [8] [Figure]. Disponible sur <http://antibiotiques-tpe-by-eca.e-monsite.com/pages/conditions-d-actions-1.html> (Consulté le 04/09/2014)
- [9] Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Relation hôte-bactérie [En ligne]. Disponible sur http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B4-Relations_Hote-Bact.pdf (Consulté le 14/04/2014)
- [10] Dr Smaoui H. Facteurs de pathogénicité dans les infections bactériennes [Présentation PowerPoint]. Disponible sur <http://fr.scribd.com/doc/44522649/Facteurs-de-Pathogenicite-Dans-Les-Infections-Bacteriennes>
- [11] Calgagno F., Lacroix R. (2011). *Pharma-memo Infectiologie*. Paris, France : Editions Vernazobres-Greco. 246 p.
- [12] Le moniteur INTERNAT. (2007). *Infectiologie* (3^{ème} édition). Paris, France : Wolters Kluwers SA. 1036 p.
- [13] E. Pilly. (2014). *Maladie infectieuse et tropicale* (24^{ème} édition). Paris, France : Alinea Plus. 948 p.
- [14] Saga Tomoo, Yamaguchi Keizo. (Avril 2009). History Of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. *Japon Medical Association Journal*. 52(2).103-108.
- [15] Davies Julian, Davies Dorothy. (Sept. 2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Review*. 74(3). 417-433.
- [16] Pechere Jean-Claude. (2004). *Le microbe intelligent*. Paris, France : Editions Frizon-Roche. 240 p
- [17] Archambaud M. (2009). Méthodes de l'évaluation de l'activité des antibiotiques in vitro. [Présentation PowerPoint]. Disponible sur http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/Evaluation_activite_antibiotiques.pdf

- [18] Soilleux M. (2007-2008). Antibiotiques poly DCEM 1 [En ligne]. Disponible sur <http://andre.ar.free.fr/antibiotiques.pdf> (Consulté le 17/04/2014)
- [19] ANSM. (Juin 2012). Dix ans d'évolutions de la consommation des antibiotiques en France. [En ligne]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf (Consulté le 17/04/2014)
- [20] Haute Autorité de Santé. (12 décembre 2001). Avis de la commission de transparence sur Zyvoxid®. [En ligne]. Disponible sur <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/zyvoxid/avis-transparence/at-zyvoxid-2001-12-12.pdf> (Consulté le 18/04/2014)
- [21] Haute Autorité de Santé (28 mai 2008). Avis de la commission de transparence sur Cubicin®. [En ligne]. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5417_cubicin.pdf (Consulté le 18/04/2014)
- [22] Levy Stuart B., Marshall Bonnie. (Decembre 2004). Antibacterial resistance worldwide : causes, challenges and responses. Nature medicine supplement. 10 (12). 122-129
- [23] INSERM. Dossiers d'informations. (2013). La résistance aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/la-resistance-aux-antibiotiques> (Consulté le 31/03/2014)
- [24] Cavallo Jean-Didier. Lecture interprétative de l'antibiogramme [En ligne]. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/2014-DUCIV-Lyon-Cavallo-02.pdf> (Consulté le 20/04/2014)
- [25] Michel Louise. (2010-2011). Etude de la sensibilité aux antimicrobiens. [En ligne]. Disponible sur http://www.ac-grenoble.fr/disciplines/sti-biotechnologies/file/Microbiologie/Doc_tech_atb_1011.pdf (Consulté le 20/04/2014)
- [26] Ploy Marie-Cécile. (2012) Résistance aux antibiotiques. [Présentation PowerPoint]. Cours de DFGSM3. Faculté de médecine de Limoges.
- [27] Parlement du Canada. (2008). La résistance aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.parl.gc.ca/content/lop/researchpublications/prb9910-f.pdf> (Consulté le 20/04/2014)
- [28] Giedraitienė A., Vitkauskienė A., Naginienė R., Pavilonis A. (2011). Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. Medicina Kaunas. 47 (3). 137-146
- [29] Choudhury R., Panda S., Singh DV.. (2012) Emergence and dissemination of antibiotic resistance : a global problem. Indian J Med Microbiol. 30. 384-390
- [30] Karin Schwaiger, Katrin S. Harms, Meike Bischoff, Petra Preikschat, Gabriele Mölle, Ilse Bauer-Unkauf, Solveig Lindorfer, Sandra Thalhammer, Johann Bauer, and Christina S. Hölzelcorresponding . (Septembre 2010). Insusceptibility to disinfectants in bacteria from animals, food and humans—is there a link to antimicrobial resistance? . Frontiers in Microbiology. 88 (5). 1-12
- [31] Green Facts. Effets des biocides sur la résistance aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://copublications.greenfacts.org/fr/biocides-resistance-antibiotiques/l-2/4-mechanisms.htm#3> (Consulté le 22/04/2014)

- [32] Archambaud M. (2009). Les antibiotiques. [Présentation PowerPoint]. Disponible sur <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>
- [33] Dr MAMMEDI H. (2007-2008). Mode d'action des antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.upicardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1253972874925&LANGUE=0> (Consulté le 30/04/2014)
- [34] Decoster Anne. Résistance aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://anne.decoster.free.fr/atb/resab.htm> (Consulté le 30/04/2014)
- [35] Carriere C. Génétique bactérienne. [En ligne]. Disponible sur http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B3-Genetique.pdf (Consulté le 30/04/2014)
- [36] Ploy MC., Lambert T., Gassama A., Denis F. (Juillet-Août 2000). Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE. 58(4). 439-444 (Consulté le 06/05/2014)
- [37] Aubert Gérard. (2009). Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. [Présentation PowerPoint]. Disponible sur https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDUQFjAC&url=http%3A%2F%2Ffreemed.ujf-grenoble.fr%2Fseminaires%2Farchives%2F2009%2Fjuin09%2F2mardi%2FAubert_Mecanismes_resistance_Pseudomonas_Aerug.ppt&ei=vCSOU7a4HaiW0QWR7YDoBA&usg=AFQjCNHYA96i2wDQg3Y7R5dzet3thUjsig&sig2=lqu7S6sSAozWpthVQ6zBYg&bvm=bv.68191837,bs.1,d.bGQ
- [38] MEDQUAL. (2012). Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/2-THERA/Antibiotique%20Resistance/824-MECANISME-R-ATB-2012.pdf> (Consulté le 06/05/2014)
- [39] Pour la science. (2013). Un nouveau mécanisme de résistance des bactéries [En ligne]. Disponible sur http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actu-un-nouveau-mecanisme-de-resistance-des-bacteries-30948.php (Consulté le 02/05/2014)
- [40] Karthikeyan K Kumarasamy et al. (Septembre 2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the UK : a molecular, biological, and epidemiological study. 10(9). 597-602
- [41] Nordmann P. (26 novembre 2010). Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. MEDECINE / SCIENCES. 26 (11). 950-959
- [42] Kumarasamy Karthikeyan, M. A. Thirunarayan, Padma Krishnan. (21 juillet 2010). Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. J Antimicrob Chemother 2010.65. 2253–2254
- [43] Yuichi Wakamoto et al. (Janvier 2013). Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria, Science. 339 (6115).91-95.
- [44] Da Re S. et Ploy MC. (Février 2012). Antibiotiques et réponses SOS bactérienne, une voie efficace d'acquisition des résistances aux antibiotiques. Médecine/Sciences. 28(2). 179-184.

- [45] OMS. (2014). Rapport mondial de l'OMS sur la résistance aux antimicrobiens. En ligne]. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/> (Consulté le 04/05/2014)
- [46] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. (2011). Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf (Consulté le 16/05/2014)
- [47] Gaudel Pauline. (2013). Juste usage des antibiotiques à l'hôpital de Brabois Adultes CHU de Nancy : Bilan du rôle du pharmacien et de l'équipe opérationnelle en infectiologie de 2006 à 2012. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. Université de Lorraine.
- [48] ECDC. (2005). About us. [En ligne]. Disponible sur <http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/Pages/aboutus.aspx> (Consulté le 25/05/2014)
- [49] Commission européenne. (Novembre 2011). Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. COM. [En ligne]. Disponible sur http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf (Consulté le 25/05/2014)
- [50] CHU LIMOGES. (2013). Projet COMBACTE : la famille s'agrandit. [En ligne]. Disponible sur <http://www.chu-limoges.fr/projet-combacte-la-famille-s-agrandit.html> (Consulté le 31/03/2014)
- [51] OMS. (2010). Résistance aux antimicrobiens: un nouvel exemple de la «tragédie des biens communs». [En ligne]. Disponible sur <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/11/10-031110/fr/>. (Consulté le 02/06/2014)
- [52] Lee CR1, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. (12 septembre 2013). Strategies to minimize antibiotic resistance. Int J Environ Res Public Health.10(9).4274-4305
- [53] Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. (28 août 2013). New antibiotics for bad bugs: where are we? Ann Clin Microbiol Antimicrob. 12 (article 22). [En ligne]. Doi: 10.1186/1476-0711-12-22
- [54] CCLIN-ARLIN. (2013). Surveillance et signalement des infections nosocomiales et associées aux soins dans le cadre du RAISIN. [En ligne]. Disponible sur <http://www.cclin-arlin.fr/RAISIN.html> (Consulté le 03/06/2014)
- [55] ECDC. (Novembre 2012). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union, ESAC-Net. [En ligne] Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/ESAC-Net-summary-antibioticconsumption.pdf> (Consulté le 04/06/2014)
- [56] ANSES. (Octobre 2013). Les résistances aux insecticides, antiparasitaires, antibiotiques...Comprendre où en est la recherche. [En ligne]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/documents/CDLR-mg-Antibioresistance3.pdf> (Consulté le 01/04/2014)
- [57] ECDC. (2011) Rapport de surveillance. Surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Europe. [En ligne]. Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillanceeurope-2011.pdf> (Consulté le 04/06/2014)

- [58] BMR-Raisin. (2011). Surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé en France. [En ligne]. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8853 (Consulté le 06/06/2014)
- [59] Haute autorité de santé. (Avril 2008) Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Recommandations. [En ligne]. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf (Consulté le 14/06/2014)
- [60] CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. [En ligne]. Disponible sur <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf> (Consulté le 14/06/2014)
- [61] ARS. Expérimentation de dispensation à l'unité des antibiotiques. [En ligne]. Disponible sur <http://www.ars.paca.sante.fr/Experimentation-dispensation-a.175225.0.html> (Consulté le 28/08/2014)
- [62] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. (mars 2009). Les infections nosocomiales : recommandations aux établissements de soins. [En ligne]. Disponible sur <http://sante.gouv.fr/les-infections-nosocomiales-recommandations-aux-etablissements-de-soins.html> (Consulté le 11/06/2014)
- [63] CHU LYON. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. [En ligne]. Disponible sur http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/1999_100_recommandations_ministere.pdf (Consulté le 12/06/2014)
- [64] SANOFI. Essais cliniques : les phases. [En ligne]. Disponible sur http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx (Consulté le 01/07/2014)
- [65] Ian M. Gould, Abhijit M. Bal. (15 février 2013). New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Landes Bioscience*. 4(2). 185-191.
- [66] Tavares L., Silva CS., De Souza VC., Da Silva V., Diniz CG., Santos MO. (31 décembre 2013). Strategies and molecular tools to fight antimicrobial resistance: resistome, transcriptome, and antimicrobial peptides. *Frontiers in Microbiology*. 4 (article 412). [En ligne]. Doi 10.3389/fmicb.2013.00412.
- [67] Michel Anne-Sophie. (2010). A la découverte des peptides antimicrobiens. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. Université de Lorraine.
- [68] Tillotson G., Theriault N. (3 décembre 2013). New and alternative approaches to tackling antibiotic resistance. *F1000Prime Reports*. 5 (51). [En ligne]. Doi 10.12703/P5-51
- [69] Clinicaltrials.gov. (Mars 2014). Efficacy and Safety Study of Brilacidin to Treat Serious Skin Infections. [En ligne]. Disponible sur <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02052388> (Consulté le 05/07/2014)
- [70] LaSarre B., Federle MJ. (Mars 2013). Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev*. 77 (1). 73-111
- [71] Le Loir Yves, Gantier Michel. (2009). *Staphylococcus aureus*. Paris, France : Editions Lavoisier. 300 p.

- [72] Khodaverdian V, Pesho M, Truitt B, Bollinger L, Patel P, et al. (Août 2013). Discovery of antivirulence agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 57 (8). 3645-3652
- [73] Lee JH, Kim YG, Cho MH, Lee J. (Juin 2014). ZnO nanoparticles inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence factor production. *Microbiol Res.* 166 (2011). 712-749
- [74] Institute of Bioengineering and Nanotechnology. (2011). IBN and IBM Co-Develop New Weapon Against Drug-Resistant Superbugs. [En ligne]. Disponible sur http://www.ibn.a-star.edu.sg/images/cms_press/press_67.pdf (Consulté le 10/07/2014)
- [75] Mai Huong Ly-Chatain. (18 février 2014). The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Frontiers in Microbiology.* 5 (article 51). [En ligne]. Doi 10.3389/fmicb.2014.00051
- [76] Wittebole X., De Roock S., Opal SM. (Janvier 2014). A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence.* 5 (1). 226-235
- [77] PHAGESPOIRS. (2012). Conférence « Bacteriophages and probiotics – alternatives to antibiotics », Tbilisi, Géorgie, 1-4 juillet 2012 (Partie 2). [En ligne]. Disponible sur <http://phagespoirs.unblog.fr/2012/08/07/conference-%C2%AB-bacteriophages-and-probiotics-%E2%80%93-alternatives-to-antibiotics-%C2%BB-tbilisi-georgie-1-4-juillet-2012-partie-2-2/> (Consulté le 12/07/2014)
- [78] Golkar Z., Bagasra O., Pace DG. (Février 2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries.* 8 (2). 129-136
- [79] Ministère de la Défense, Service de santé des armées. (2013). Lancement du 1er projet de recherche clinique européenne PHAGOBURN. [En ligne]. Disponible sur <http://www.defense.gouv.fr/sante/a-la-une/une-2013/lancement-du-1er-projet-de-recherche-clinique-europeenne-phagoburn> (Consulté le 12/07/2014)

ANNEXE

Annexe 1 : Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles (HAS 2008) [59]

Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles

Le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé

Tableau 1. Objectif : assurer une prescription des antibiotiques conforme aux bonnes pratiques						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	La prescription d'un antibiotique est nominative, datée et signée, mentionnant le nom du malade	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	La prescription initiale de l'antibiothérapie est inscrite dans le dossier patient	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24 ^e heure et la 72 ^e heure est inscrite dans le dossier patient	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 3-4 jours a été soumise à l'avis d'un médecin sénior	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	La poursuite d'une antibiothérapie probabiliste au-delà de 3-4 jours est motivée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient.

Tableau 2. Objectif : assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'origine bactérienne documentée ou probable de l'infection est identifiable dans le dossier	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	L'antibiothérapie prescrite est conforme au protocole utilisé dans le service ou aux recommandations de la spécialité	DP Ordonnance nominative Protocoles antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Si l'hypothèse diagnostique à l'admission est celle de choc septique, l'antibiothérapie est débutée dans la 1 ^{re} heure après le début du choc septique	DP Feuille de surveillance journalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Si lors de la réévaluation à la 48 ^e heure-72 ^e heure, la poursuite de l'antibiothérapie est décidée, la durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification	Ordonnance DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	En cas d'association d'antibiotiques, la prolongation de cette association au-delà de 3 jours est justifiée dans le dossier	DP Feuille de surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Lorsqu'une désescalade est possible, elle a été réalisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9	Lorsqu'une désescalade est possible et n'a pas été réalisée, la justification de la décision est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient.

Tableau 3. Objectif : mettre en place une bonne organisation générale de la prescription antibiotique à l'hôpital : la CAI						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	Il existe une CAI dans l'établissement ou l'établissement fait partie d'un réseau	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	La CAI s'est réunie au moins 3 fois dans l'année civile écoulée	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	Le CLIN et la COMEDIMS sont représentés dans la CAI	Composition de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	La CAI est consultée par la COMEDIMS	Compte-rendu CAI et COMEDIMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe une liste des anti-infectieux disponibles dans l'établissement établie par la CAI et validée par la COMEDIMS	Liste des antibiotiques disponibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
6	Il existe une liste des antibiotiques à distribution contrôlée	Liste des antibiotiques à distribution contrôlée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
7	Les modalités de contrôle de la dispensation de ces antibiotiques sont connues	Document interne CAI/pharmacie/fabo de microbiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'établissement dispose d'au moins un référent en antibiothérapie	Rapport de la CAI/CME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Le(s) référent(s) en antibiothérapie sont membre(s) de la CAI	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Le(s) référent(s) a(ont) une activité totale ou partielle dédiée	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Il existe des correspondants locaux connus de la CAI dans chaque service ou pôle	Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CME : Commission médicale d'établissement.

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	Des procédures internes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place au sein du laboratoire de microbiologie	Document interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	Des procédures externes de contrôle de qualité des techniques de détection des résistances bactériennes sont mises en place au sein du laboratoire de microbiologie	Document interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Le système informatique implanté au sein du laboratoire de microbiologie permet une surveillance épidémiologique	Résultats de surveillance épidémiologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Le laboratoire de microbiologie dispose d'un système opérationnel d'alerte capable de prévenir l'EOHH et les services cliniques, en cas de phénomène épidémique et de profil de résistances particulier (avec définition de seuils d'alerte)	Document interne de procédure et de traçabilité des alertes (logiciel informatique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe un échange permanent de données entre la pharmacie et le laboratoire de microbiologie permettant le suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée	Document interne Laboratoire de microbiologie et Pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
6	Les données de la surveillance de la résistance des principales bactéries sont présentées à la CAI et au CLIN au moins une fois par an	Document de surveillance de la résistance transmis à la CAI et au CLIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
7	Les données de la surveillance de la résistance des principales bactéries sont transmises aux services cliniques au moins une fois par an	Document de surveillance de la résistance transmis aux services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales.

EOHH : Équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière.

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'organisation de la pharmacie doit permettre d'assurer en permanence la mise à disposition aux prescripteurs des antibiotiques admis par la COMEDIMS/la CAI/le CLIN	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	La traçabilité des unités d'antibiotiques délivrées et non administrées est assurée	Document commun pharmacie-services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	La pharmacie valide les prescriptions nominatives des antibiotiques, par au moins l'identification du patient, l'identification du prescripteur et la date de la prescription	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Pour les antibiotiques à dispensation contrôlée, la pharmacie dispose d'une procédure interne de vérification de la conformité de la prescription antibiotique avec les recommandations de la CAI, voire avec l'avis du référent	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Il existe un système d'information notamment accessible aux professionnels de santé de l'établissement, sur la liste actualisée des antibiotiques disponibles à la pharmacie, avec des recommandations de bonnes pratiques d'administration et les coûts de traitement journalier	Document interne à la pharmacie Système/réseau informatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	Les consommations des antibiotiques sont exprimées sous forme de DDJ/1 000 journées d'hospitalisation	compte-rendu des données de consommation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 Présent dans ICATB
7	Les données sur le suivi et l'analyse des consommations des antibiotiques, selon les principaux types d'activités médicales ou centres de responsabilité de l'établissement de santé, sont transmises au moins une fois par an à la COMEDIMS, au CLIN, à la CAI, à la CME, aux services cliniques et aux pôles	Document interne à la pharmacie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Les données de consommation des antibiotiques sont présentées à la CAI et au CLIN au moins une fois par an	Document transmis à la CAI et au CLIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Tableau 7. Objectif : organiser les acteurs hospitaliers dans le bon usage des antibiotiques : les services cliniques						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie dans les principales situations cliniques tenant compte des résistances locales : protocole de l'établissement ; protocoles spécifiques de services médicaux, services chirurgicaux, urgences, long et moyen séjour	Protocoles de services, intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) de modalités d'administration des antibiotiques	Protocoles de service, intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Les protocoles écrits sont validés par la CAI	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
4	Il existe des audits de conformité (avec restitution des résultats) aux protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie	Rapport d'activité de la CAI ou rapport d'audit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
5	Il existe des correspondants locaux connus de la CAI dans chaque service clinique ou pôle	Rapport d'activité de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La traçabilité des unités d'antibiotiques délivrées et non administrées est assurée	Document commun pharmacie-services cliniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

Tableau 8. Objectif : Information et formation						
N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	Il existe une procédure d'informations des nouveaux prescripteurs sur le bon usage des antibiotiques	Document de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
2	Il existe des protocoles écrits (papier, intranet) d'antibiothérapie dans les principales situations cliniques tenant compte des résistances locales : protocole de l'établissement ; protocoles spécifiques de services médicaux, services chirurgicaux, urgences, long et moyen séjour	Document interne, système intranet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	En cas d'introduction d'un nouvel antibiotique dans l'établissement, des rencontres avec des représentants de l'industrie pharmaceutique ont lieu au sein de la CAI	Document interne de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Au cours de l'année écoulée, il a été réalisé au moins une enquête de pratique ou un audit sur le bon usage des antibiotiques, et les résultats de ces interventions ont fait l'objet d'une communication	Document interne Rapport de la CAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB

CAI : Commission des anti-infectieux/Commission des antibiotiques.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
1. DE LA DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES A CELLE DE L'ANTIBIO-RESISTANCE	10
1.1. INITIATION A LA BACTERIOLOGIE	11
1.1.1. GENERALITES	11
1.1.2. L'INFECTION BACTERIENNE	18
1.1.2.1. Relation hôtes-bactéries	18
1.1.2.1.1. Mode de survie	18
1.1.2.1.2. Interactions hôtes-bactéries pathogènes	19
1.1.2.2. Types de bactéries pathogènes	19
1.1.2.3. Notion de pouvoir pathogène et virulence	20
1.1.2.4. Physiopathologie de l'infection bactérienne	20
1.1.2.4.1. Différents modes de transmission	20
1.1.2.4.2. Différentes voies de contamination	21
1.1.2.4.3. Etapes du processus infectieux	21
1.1.2.4.3.1. Facteurs bactériens de pathogénicité	22
1.1.2.4.4. Stratégies de défenses de l'hôte contre une infection bactérienne	23
1.1.2.5. Classification des principales bactéries pathogènes pour l'homme	24
1.2. L'HISTOIRE DE L'ANTIBIOTHERAPIE	25
1.3. LES DIFFERENTES MOLECULES UTILISEES ACTUELLEMENT	26
1.3.1. PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES DISPONIBLES	27
1.3.2. ANTIBIOTHERAPIE DES PRINCIPALES INFECTIONS	34
1.4. L'ANTIBIO-RESISTANCE	36
1.4.1. EMERGENCE ET DEVELOPPEMENT DE L'ANTIBIO-RESISTANCE	36
1.4.2. ANTIBIOGRAMME ET CLASSIFICATION DES NIVEAUX DE RESISTANCE	39
1.4.3. CONTRIBUTIONS HUMAINES A L'ANTIBIO-RESISTANCE	42
2. LES MECANISMES GENERAUX DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	47
2.1. CONDITIONS D'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES	48
2.2. SUPPORT GENETIQUE DE LA RESISTANCE	48
2.2.1. RESISTANCE PAR MUTATION CHROMOSOMIQUE	49

2.2.2.	LA RESISTANCE EXTRACHROMOSOMIQUE	50
2.2.2.1.	Le transfert horizontal de gènes	50
2.2.2.1.1.	La conjugaison	51
2.2.2.1.2.	La transformation	52
2.2.2.1.3.	La transduction	53
2.2.2.1.4.	La transposition	54
2.2.2.2.	Généralités	55
2.3.	LE PHENOMENE DE TOLERANCE AUX ANTIBIOTIQUES	56
2.4.	MECANISMES BIOCHIMIQUES DE RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES	56
2.4.1.	MECANISMES D'INACTIVATIONS ENZYMATIQUES DE L'ANTIBIOTIQUE	56
2.4.1.1.	Les β -lactamases	57
2.4.1.1.1.	Les pénicillinases	57
2.4.1.1.2.	Les céphalosporinases	58
2.4.1.1.3.	Les β -lactamases à spectre étendu	59
2.4.1.1.4.	Les carbapénémases	59
2.4.1.1.5.	Variants enzymatiques	59
2.4.1.2.	Les enzymes inactivant les aminosides	60
2.4.1.3.	Inactivation des macrolides-lincosamides-streptogramines	61
2.4.1.4.	Inactivation des quinolones	61
2.4.2.	MODIFICATION DE LA PENETRATION DES ANTIBIOTIQUES	62
2.4.2.1.	Mécanismes d'entrée des antibiotiques dans la cellule bactérienne	62
2.4.2.1.1.	Pénétration à travers la paroi et/ou la membrane externe	62
2.4.2.1.2.	Pénétration à travers la membrane cytoplasmique	62
2.4.2.2.	Résistance par imperméabilité de la structure externe de la bactérie	63
2.4.2.3.	Perte de porines membranaires	63
2.4.2.4.	Résistance liée à une modification de la perméabilité de la membrane interne	63
2.4.3.	RESISTANCE PAR MECANISME D'EFFLUX ACTIF	64
2.4.4.	RESISTANCE PAR MODIFICATION OU SUBSTITUTION DE LA CIBLE	65
2.4.4.1.	Modifications des PLP	65
2.4.4.2.	Modification de la cible ribosomiale	66
2.4.4.3.	Altération de la synthèse des acides nucléiques	66
2.4.4.4.	Modification du précurseur du peptidoglycane	67
2.4.4.5.	Modification enzymatique de la cible	67
2.5.	RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES PAR DEVELOPPEMENT DE BIOFILMS	68
2.6.	PERSISTANCE DES BACTERIES	68

2.7. LES MECANISMES DE RESISTANCES DECOUVERTS RECEMMENT	69
2.7.1. LA METALLO-B-LACTAMASE NDM-1	69
2.7.2. <i>MYCOBACTERIUM SMEGMATIS</i> ET LE MECANISME DE PERSISTANCE DYNAMIQUE	70
2.8. LA REPOSE SOS BACTERIENNE : UNE VOIE EFFICACE D'ACQUISITION DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	71
2.9. TABLEAUX DE SYNTHESSES :	74
<u>3. LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIO-RESISTANCE</u>	<u>77</u>
3.1. LES DIFFERENTES POLITIQUES EUROPEENNES, INTERNATIONALES, ET NATIONALES	78
3.1.1. EN EUROPE	79
3.1.2. AU NIVEAU INTERNATIONAL	81
3.1.3. LA POLITIQUE FRANÇAISE : LE PLAN NATIONAL D'ALERTE SUR LES ANTIBIOTIQUES 2011-2016	83
3.2. REDUIRE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES	87
3.2.1. SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUE ET DE LA RESISTANCE BACTERIENNE	87
3.2.1.1. Surveillance de la consommation des antibiotiques	87
3.2.1.2. Surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques	90
3.2.2. RATIONALISATION DES PRESCRIPTIONS ET BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	92
3.2.2.1. Formation et information des professionnels de santé	92
3.2.2.2. Améliorer la pertinence de la prescription des antibiotiques	93
3.2.2.3. Modalités de prescriptions	95
3.2.2.3.1. Eviter la répétition de l'exposition à un antibiotique chez un individu	95
3.2.2.3.2. Antibiotique à large spectre	95
3.2.2.3.3. Association d'antibiotiques	96
3.2.2.3.4. Cycling-Mixing	96
3.2.2.3.5. Réévaluation post-prescription	97
3.2.2.3.6. Audit post-prescription	98
3.2.2.4. Expérimentation de dispensation à l'unité des antibiotiques	98
3.2.2.5. Organisation générale de la prescription des antibiotiques à l'hôpital	99
3.2.2.6. Prévention et éducation du public	100
3.2.3. HYGIENE, PREVENTION DES INFECTIONS, ET LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES	100
3.2.3.1. Prévention des infections	100
3.2.3.2. La lutte contre les infections nosocomiales	101
3.2.4. DANS LE DOMAINE VETERINAIRE	102
3.3. RECHERCHE DE NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	104
3.3.1. NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES	105

3.3.1.1.	Les phases de la recherche clinique	105
3.3.1.2.	Les β -lactamines	107
3.3.1.2.1.	Céphalosporines	107
3.3.1.2.2.	Carbapénèmes	108
3.3.1.2.3.	Monobactams	109
3.3.1.3.	Aminosides	109
3.3.1.4.	Quinolones	109
3.3.1.5.	Oxazolidinones	110
3.3.1.6.	Glycopeptides	110
3.3.1.7.	Tétracyclines	111
3.3.2.	INHIBITEURS DE B-LACTAMASES	111
3.3.3.	PEPTIDES ANTIMICROBIENS	112
3.3.4.	THERAPIE ANTI-VIRULENCE	115
3.3.4.1.	Approche du Quorum Sensing	115
3.3.4.2.	Inhibiteur de FimH	117
3.3.4.3.	Inhibiteurs des pompes à efflux	117
3.3.4.4.	Nanoparticules	117
3.3.4.5.	La réponse SOS bactérienne	119
3.4.	LA PHAGOTHERAPIE	119
3.4.1.1.	Définition	119
3.4.1.2.	Cycle infectieux	120
3.4.1.3.	Application en thérapeutique antibactérienne	121
3.4.1.3.1.	Avantages de la phagothérapie	121
3.4.1.3.2.	Obstacles au développement de la phagothérapie	122
3.4.1.3.3.	Exemples d'utilisation en clinique humaine.	124
3.5.	DIMINUER LA PERSISTANCE DE L'ANTIBIOTIQUE DANS L'ENVIRONNEMENT	125
3.5.1.	LES EFFLUENTS HOSPITALIERS	125
3.5.2.	EVOLUTION DE L'ANTIBIO-RESISTANCE DANS LE SOL	126
CONCLUSION		128
BIBLIOGRAPHIE		130
ANNEXE		136

TABLE DES MATIERES	139
TABLE DES ILLUSTRATIONS	144
LISTE DES ABREVIATIONS	146

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : différentes formes de bactéries	12
Figure 2 : schéma simplifié de la cellule bactérienne	13
Figure 3 : différence pariétale entre les bactéries à Gram (-) et à Gram (+)	15
Figure 4 : division bactérienne	17
Figure 5 : principales étapes d'une infection bactérienne.....	21
Figure 6 : E-test®	40
Figure 7 : antibiogramme montrant le caractère inductible de la production de céphalosporinase	58
Figure 8 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique I du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016.....	84
Figure 9 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique II du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016	85
Figure 10 : les différentes mesures et actions de l'axe stratégique III du Plan National d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016	86
Figure 11 : comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens (Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour)	89

Tableaux

Tableau I : principales formes de bactéries	11
Tableau II : fonction des différents éléments d'une cellule bactérienne	16
Tableau III : classification des principales bactéries pathogènes	24
Tableau IV : famille des B-lactamines	28
Tableau V : les différentes familles d'antibiotiques.....	29
Tableau VI : les derniers antibiotiques mis sur le marché depuis 2000	32
Tableau VII : antibiothérapie des principales infections	34
Tableau VIII : critères de catégorisation selon les valeurs critiques	41

Tableau IX : comparaison des mécanismes de résistance des bactéries Gram + et Gram –.. 74

Tableau X : exemples des différentes résistances selon la classe d'antibiotique..... 75

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APH : aminosides-phosphotransférases

ARS : Agence Régionale de Santé

ASP : *Antimicrobial Stewardship Program*

AVK : anti-vitamine K

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

BMR : bactérie multi-résistante

BPS : bactérie pathogène spécifique

C1G : céphalosporine de 1^{ère} génération

C2G : céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CG- : cocci à Gram négatif

CG+ : cocci à Gram positif

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CTIN : Comité Technique National des Infections Nosocomiales

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

DCI : dénomination commune internationale

DDJ : Dose Définie Journalière

DHFR : dihydrofolate réductase

DHPS : dihydroptéroate synthétase

EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

EBLSE : entérobactéries productrices de β -lactamases

ECDC : *European Center for Disease Prevention and Control*

EI : effets indésirables

EMA : *European Medicines Agency*

ESAC-Net : *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

FDA : *Food and Drug Administration*

G- ou GN : Gram négatif

G+ ou GP : Gram positif

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

HAS : Haute Autorité de Santé

I : sensibilité intermédiaire

ICE : *Integrative and Conjugative Element*

IM : interactions médicamenteuses

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

IST : infection sexuellement transmissible

IV : intra-veineuse

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPS : lipopolysaccharide

NARMS : *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAB : acide para-aminobenzoïque

PAM : peptide anti-microbien

PCT : procalcitonine

PLP : protéine de liaison aux pénicillines

PRSP : pneumocoque de sensibilité diminué à la pénicilline

QS : *quorum-sensing*

R : résistance / résistant(e)

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

S : sensible

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

UV : ultra-violet

VRE : entérocoques résistants à la vancomycine

SERMENT DE GALIEN

JE JURE EN PRÉSENCE DE MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DE MES CONDISEIPLES :

- D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT ;

- D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LÉGISLATION EN VIGUEUR, MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITÉ ET DU DÉSINTÉRESSEMENT ;

- DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ, MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE, DE RESPECTER LE SECRET PROFESSIONNEL.

EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER LES ACTES CRIMINELS.

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES.

QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES, SI J'Y MANQUE.

Sophie ZIAI

Infectiologie - Université de Pharmacie de Limoges - Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, 147 p.

LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : APPARITION ET STRATEGIES DE LUTTE

Résumé :

Les antibiotiques, utilisés dans le traitement des infections bactériennes, sont une des avancées majeures de la médecine humaine du 20^{ème} siècle. Cependant une utilisation massive et abusive a entraîné la propagation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. La lutte contre l'antibio-résistance est maintenant une priorité tant la menace représentée par celle-ci a des conséquences graves sur le maintien de la santé publique. Plusieurs moyens sont mis en œuvre dans ce but. Des politiques nationales et internationales sont mises en place afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, et stimuler la recherche de nouvelles thérapies antibactériennes. Comme le préconise l'OMS dans son rapport d'avril 2014, chacun doit agir à son niveau pour diminuer l'apparition et l'extension de ce phénomène, car l'antibio-résistance est l'affaire de tous. L'éducation ainsi que l'information de la population et des professionnels de santé sont donc des éléments essentiels.

Mots-clés :

Bactérie, infection bactérienne, antibiotiques, antibiothérapie, antibio-résistance, résistance bactérienne aux antibiotiques

BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS : EMERGENCE AND CONTROL

Abstract :

Antibiotics are a major innovation in modern medicine. However a massive use, and misuse have led to an extension of the antibiotic resistance. The fight against this resistance is now a priority because of the impact on the public health. Several methods are implemented for this purpose. National and international policies have been established to promote the proper use of antibiotics, and, stimulate the research for new antibacterial therapies. As recommended by the WHO in its report of April 2014, everyone must act to reduce the rate and the spread of this phenomenon, because antibiotic resistance is everyone's business. Educating and informing the public and health professionals are essential.

Keywords :

Bacteria, bacterial infection, antibiotics, antibiotic resistance, bacterial resistance to antibiotics