

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

**Soutenue publiquement le 01/03/2017**

**Par M. Paul Battraud**

---

**La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur Nicolas WILLAND  
Professeur de chimie organique à la faculté de  
pharmacie de Lille

**Assesseur :**

Monsieur Nicolas BLONDIAUX,  
Biologiste Médical - Praticien Hospitalier au C.H. Dron  
Chef du Pôle Rééducation Médico-Technique

**Membre extérieur :**

Monsieur Patrice VIGIER,  
Docteur en pharmacie à Marquette lez Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

## **Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

## **Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques

Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

A mon directeur de thèse Monsieur Willand, merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre clairvoyance et vos nombreux conseils ont été très précieux pour mener à bien ce projet.

Aux membres du jury,

Monsieur le Monsieur le Docteur Blondiaux, merci pour votre enthousiasme et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Un merci particulier à Mr Vigier, vous m'avez accompagné tout au long du stage de 6<sup>ème</sup> année et m'avez transmis votre passion pour notre métier, merci d'être à nouveau présent à mes côtés pour la fin du cursus.

A mes parents et ma famille qui m'ont soutenu pendant toute la réalisation de ce projet, merci pour votre aide et conseils.

A Clothilde, tu as su me garder motivé, merci pour ton soutien. Merci de votre patience après cette longue année pour finaliser ce projet.

A mes amis de pharma, aux Zycos et à l'AAEPL, merci pour ces années formidables remplies de bonheur à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie Vigier, pour leur gentillesse et leur accueil à l'occasion du stage de 6<sup>ème</sup> année.

## Table des matières

I.	Introduction :.....	12
II.	Etat des lieux en France et dans le monde :.....	13
A.	Le constat sur le terrain : .....	13
B.	En France :.....	14
1.	Consommation et chiffres marquants :.....	14
2.	Coût pour la société :.....	15
3.	Les antibiotiques :.....	19
C.	La France et l'Europe : .....	20
1.	Consommation : .....	20
2.	Coût sociétal :.....	22
D.	Résistances dans le monde : .....	22
1.	Consommation : .....	22
2.	Pollution :.....	23
E.	Comment en est-on arrivé là :.....	24
1.	Les antibiotiques, grande découverte du 20 <sup>ème</sup> siècle :.....	24
2.	Développement des antibiotiques : .....	27
3.	Apparition et développement des résistances :.....	35
4.	Les raisons de ce no man's land thérapeutique : .....	36
F.	Responsabilité du monde animalier :.....	40
III.	Antibiotique et résistances :.....	42
A.	Généralités sur les bactéries : .....	42
1.	Définition : .....	42
2.	Leur forme structurelle :.....	43
3.	Leur paroi : comparatif Gram + et Gram – :.....	43
4.	Le cytoplasme : .....	49
5.	Le matériel génétique de la bactérie :.....	49
6.	L'ADN extra chromosomique :.....	50
B.	Les antibiotiques :.....	54
1.	Définition d'un Antibiotique :.....	54
2.	Différents mécanismes d'action :.....	55
C.	Mécanismes et transmissions des résistances :.....	66
1.	Support de la résistance :.....	66
2.	Principaux mécanismes de résistance : .....	70
3.	Résumé des mécanismes de résistances :.....	73

D.	Etat des lieux des bactéries gram + et – résistantes : .....	74
1.	Les bactéries de l’OMS : (9).....	74
2.	Résumé : .....	84
E.	Propagation des Résistances : .....	84
IV.	Les solutions à cette crise : .....	86
A.	Solutions apportées par l’OMS : .....	86
B.	Le cas français : .....	88
1.	Améliorer l’efficacité de la prise en charge des patients : .....	89
2.	Préserver l’efficacité des antibiotiques : .....	89
3.	Promouvoir la recherche : .....	91
4.	Résumé : .....	92
C.	Renforcement des programmes de surveillance : .....	93
D.	Programme de sensibilisation du grand public : .....	94
E.	Rationalisation de la recherche : .....	95
1.	La recherche en crise : .....	95
2.	Les solutions : .....	96
3.	Que font les industriels ? .....	100
4.	La teixobactine : molécule exemplaire : .....	100
F.	Les alternatives thérapeutiques : .....	102
1.	De nouveaux antibiotiques face aux bactéries résistantes : .....	102
2.	La phagothérapie : .....	106
3.	L’apithérapie : .....	108
4.	L’asticothérapie : .....	108
5.	Les peptides anti microbiens : .....	109
6.	Transfert du microbiote : .....	109
V.	Conclusion : .....	110
VI.	Annexe : .....	111
VII.	Liste des figures : .....	114
VIII.	Sigles et Abréviation : .....	118
IX.	Bibliographie : .....	119

## I. Introduction :

La découverte de l'antibiothérapie et son développement à partir des années 1940, ont permis de diminuer de façon importante la mortalité liée aux maladies infectieuses. C'est grâce aux travaux d'Alexandre Fleming, auteur de la découverte de la première pénicilline en 1928 et de ses collaborateurs Florey et Chain qui ont réussi à extraire la pénicilline de cultures à grande échelle de la moisissure *Penicillium notatum* que cet antibiotique a pu être utilisé sur des soldats blessés lors de la seconde guerre mondiale. A l'époque, il s'agissait d'une véritable avancée médicale néanmoins, dès 1945 Fleming constate dans son laboratoire l'apparition d'une résistance à la pénicilline. C'est d'ailleurs pour cela que la même année, lors de la remise de son prix Nobel, il tient un discours insistant sur la bonne utilisation des antibiotiques de façon à ne pas favoriser de sous dosage, les pénicillines n'étant pas dangereuses même en cas de surdosage.(1)

Par la suite d'autres résistances ont émergé avec l'apparition de nouveaux traitements : des céphalosporines de première génération dans les années 1970, aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990.

C'est d'ailleurs à cette période que tout bascule, les résistances deviennent un problème récurrent pour les cliniciens et les traitements efficaces s'amenuisent petit à petit. Dans le passé, l'industrie du médicament arrivait à proposer de nouveaux antibiotiques régulièrement de façon à fournir toujours une option en cas de résistance mais dans les années 90, ce n'est plus le cas, les résistances vont devancer l'innovation. Le problème des résistances aux antibiotiques s'installe alors et prend une envergure mondiale tandis que la recherche est à l'arrêt laissant place à un vide dans le pipeline des découvertes.

Au cours de ces dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Sur les 17 classes actuelles d'antibiotiques, pour chacun d'entre eux existe au moins un mécanisme de résistance. Un constat alarmant qui doit alerter les autorités sanitaires et le grand public.(2)

La résistance aux antibiotiques est-elle toujours un mythe ou n'est-elle pas devenue finalement une réalité et surtout n'a-t-elle pas pris le pas sur l'innovation et la découverte de nouveaux antibiotiques ?

Pour répondre à cette problématique, il nous faudra faire un état des lieux de la situation de l'antibio-résistance puis étudier les mécanismes de résistance afin de mieux cerner ce phénomène. Ensuite nous verrons à quel point les antibiotiques sont touchés par cette résistance pour terminer par les solutions à apporter pour enrayer cette situation.

## II. Etat des lieux en France et dans le monde :

### A. **Le constat sur le terrain :**

La résistance aux antibiotiques est présente dans tous les pays. Les patients atteints d'infections dues à des bactéries résistantes sont exposés à un risque accru de dégradation de l'issue clinique et de mortalité ; il faut aussi leur consacrer davantage de ressources de santé que pour les patients infectés par des souches bactériennes non résistantes.

La résistance de *Klebsiella pneumoniae* est un des problèmes majeurs. Il s'agit d'une bactérie intestinale commune qui lorsqu'elle est résistante aux carbapénèmes (antibiotique de dernier recours), peut se transformer en bactérie mortelle. Cette bactérie s'est propagée dans toutes les régions du monde et c'est une cause majeure d'infections nosocomiales : pneumonies, septicémies et infections des nouveau-nés et des patients en unité de soins intensifs. Dans certains pays, un patient sur deux porte la souche résistante de *K. pneumoniae*, les carbapénèmes ne sont plus efficaces pour la moitié des patients traités.(3)

Une autre bactérie, *E. coli*, souvent responsable d'infection basse type infection urinaire, a acquis la capacité de résister aux fluoroquinolones, traitement très largement utilisé pour traiter ces infections. C'est un type de résistance très répandue et dans de nombreuses régions du monde, il y a des pays où ce traitement est désormais inefficace chez plus de la moitié des patients.(4)

La résistance aux médicaments de première intention pour traiter le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), cause courante d'infections graves contractées aussi bien dans les établissements de santé que dans les communautés, est également très répandue. On estime que les personnes ayant un SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) ont une probabilité 64% plus élevée de mourir que celles qui ont une forme non résistante de cette infection.(5)

La colistine est le traitement de dernier recours pour des infections potentiellement mortelles dues à des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. On a détecté récemment la résistance à la colistine dans plusieurs pays et régions, rendant incurables les infections par ces bactéries.(4)

Nous allons maintenant détailler la situation en France.

## B. En France :

### 1. Consommation et chiffres marquants :

La France est un état qui consomme beaucoup d'antibiotique, en 2013, on estime cette consommation à 30,1<sup>1</sup> DDJ/1000 habitants/jour. Même si ce chiffre baisse en 2014 (29,0 DDJ/1000 habitants/jour), il reste globalement élevé et la consommation d'antibiotique est intimement lié à l'apparition de résistance car plus on est consommateur, plus le risque de voir se développer une résistance est grand.

Dans notre pays, 90% des antibiotiques sont utilisés en ville contre 10% à l'hôpital. Pour l'année 2013, ce sont les femmes qui consomment le plus d'antibiotique avec une proportion de 59% de consommatrice versus 41% de consommateur. Il faut savoir que 70% des prescriptions en ville sont liées à des infections des voies respiratoires. L'exposition aux antibiotiques est élevée surtout à l'hôpital où près de 4 patients sur 10 ont déjà reçu un jour un antibiotique.

Différents plans de lutte contre l'abus des antibiotiques ont été mis en place depuis 2000 pour favoriser une moindre consommation, ainsi la consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 10,7% entre 2000 et 2013 (figure 1). Malgré cette baisse, on s'aperçoit qu'à partir de 2010, la consommation d'antibiotiques repart à la hausse (augmentation de 5.9%). Pris dans leur ensemble, ces résultats montrent que les habitudes de prescription et les comportements peuvent être inflexibles, la lutte contre l'antibio-résistance est donc à ses débuts.(6)

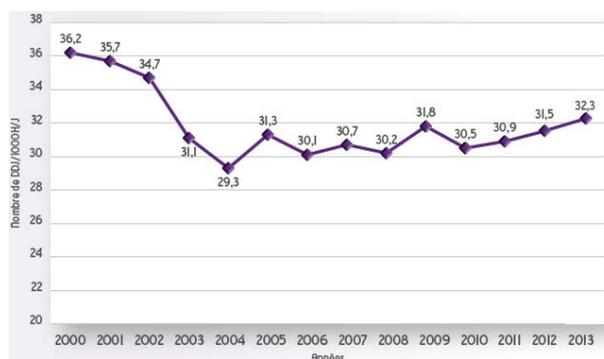


Figure 1 : évolution de la consommation d'antibiotique en France (source : ANSM)



Figure 2 : évolution de la consommation en antibiotique en ville de 2004 à 2014. (source : ANSM)

D'ailleurs, après 3 années de hausse consécutive, la consommation d'antibiotiques en ville a légèrement diminué en 2014 (figure 2), probablement en lien avec une faible incidence des pathologies hivernales. Néanmoins, avec une consommation supérieure de 7% à celle observée en 2004, l'évolution de la consommation au cours

<sup>1</sup> Définitions : Les doses définies journalières (DDJ) ou Defined Daily Doses (DDD) sont établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elles correspondent à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale.

de ces dix dernières années s'inscrit toujours dans une tendance globale à la hausse, notamment pour les pénicillines à large spectre.

Dans les établissements de santé, la consommation est en revanche restée stable entre 2013 et 2014. Un usage plus important des carbapénèmes, antibiotiques dits de dernier recours, a toutefois été observé en 2014 comparativement à 2013. Le recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique continue de progresser, ce qui constitue un sujet de préoccupation car cet antibiotique est particulièrement générateur de résistances.

On sait que la surveillance des consommations des antibiotiques est important car plus on consomme d'antibiotiques plus le risque de survenue d'une bactérie résistante augmente.

En France, l'Etat a lancé en 2011 un troisième plan pluriannuel pour la période 2011-2016. Ce nouveau plan vise à une juste utilisation des antibiotiques, en s'articulant autour de trois axes stratégiques, l'amélioration de l'efficacité de la prise en charge des patients, la préservation de l'efficacité des antibiotiques et la promotion de la recherche. Cet objectif de « juste utilisation » est d'autant plus prioritaire que la consommation d'antibiotiques en France est élevée : elle se situe à un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne. Les objectifs demandés par ce nouveau plan est une baisse de 25% de la consommation en antibiotiques sur 5 ans.(7)

## **2. Cout pour la société :**

En France, depuis 2012, c'est 158 000 personnes qui contractent chaque année une infection à bactérie multi-résistante. Ces dernières sont responsables de 12 500 décès par an.(8)

### **a) Poids sur la santé :**

L'OMS a fait des constats dans son rapport de 2015 concernant le poids économique attribué à la résistance aux antibiotiques. Jusqu'alors les études évaluant ce problème sont rares, néanmoins les données de la littérature ont été recensées afin de mener à bien cette étude. L'OMS s'est donc intéressée à trois bactéries d'intérêt majeur : *Escherichia coli* (résistance aux céphalosporines de 3ème génération et aux fluoroquinolones), *Klebsiella pneumoniae* (résistance aux céphalosporines de 3ème génération et aux carbapénèmes) et *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline ou SARM).

	<i>Escherichia Coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
Résistance aux antibiotiques					
	Céphalosporine de 3ème génération	Fluoroquinolones	Céphalosporine de 3ème génération	Carbapénèmes	SARM
Paramètres étudiés					
Mortalité attribuable à la bactérie	Oui (n=4)	Non (n=1)	Oui (n=4)	Non (n=1)	Oui (n=46)
Mortalité dans les 30 jours	Oui (n=11)	Oui (n=5)	Oui (n=7)	Oui (=3)	Oui (n=16)
Durée d'hospitalisation	Non (n=3)	Non (n=3)	Non (n=9)	NE	Oui (n=50)
Admission en unité de soins intensifs	Non (n=1)	Oui (n=1)	Oui (n=3)	SD	Non (n=17)
Durée de séjour post infectieux	Non (n=3)	SD	Oui (n=4)	Non (n=1)	Oui (n=17)

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline, SD : sans donnée, NE : non établi. Tableau tiré du rapport de l'OMS (9) fourni en annexe.

Figure 3 : Tableau répondant à la question suivante : y a-t-il une différence de résultats entre patient atteint d'une bactérie sensible ou résistante selon différents paramètres : durée de séjour, durée de séjour post infection, décès dans les 30 jours, admission en service de réanimation.

Les patients avec des infections causées par des bactéries résistantes à un antibiotique ont généralement plus de risque que leur situation clinique empire ou qu'ils décèdent par rapport à un patient infecté par la même bactérie mais non résistante.

On constate également que ces patients consomment plus de ressource de santé (allongement des durées d'hospitalisation, soins plus longs et plus difficiles, rétablissement plus long également).

Ainsi pour les trois bactéries résistantes ciblées par l'OMS, comme le montre la figure 3, on a une augmentation du risque de décès dans les 30 jours post hospitalisation.(9)

### E. coli résistant aux C3G :

Pour les patients atteints par cette bactérie, il y a une augmentation par 2 de la mortalité quel qu'en soit les causes et du risque de décès dans les 30 jours suivant l'hospitalisation.

Il n'y a en revanche pas d'augmentation significative des admissions dans les unités de soins intensifs (mais une seule étude a été retenue), ni de la durée de séjour post infection à l'hôpital.

### E. coli résistant aux FQ :

Pour ces patients, il y a également une augmentation par deux de la mortalité et du risque de décès dans les 30 jours. Il y a aussi une augmentation du risque d'admission en unité de soins intensifs, cependant il n'y a pas d'augmentation de la durée de séjour post infection alors que généralement sur le terrain c'est le cas (les études le prouvant étaient trop inconsistantes pour établir clairement un lien).

### K. pneumoniae résistant aux C3G :

Comme précédemment, il y a une augmentation de la mortalité quel qu'en soit les causes et du risque de décès dans les 30 jours suivant l'hospitalisation. Cette bactérie résistante est responsable d'une augmentation de la durée de séjour en

unité de soin intensif. Il n'y a pas d'augmentation significative la durée de séjour post infection.

### K. pneumoniae résistant aux carbapénèmes :

Il y a augmentation de la mortalité et du risque de décès dans les 30 jours. Il y a aussi une augmentation de la durée de séjour en unité de soin intensif (peu de données sont néanmoins disponibles).

Il n'y a en revanche pas d'augmentation significative de la mortalité en unités de soins intensifs ou sur la durée de séjour totale à l'hôpital.

### SARM :

Pour le SARM, il y a augmentation de la durée de séjour post infection et de la durée de séjour en unité de soins intensif. Il y a augmentation également du risque de choc septique.

Il n'y a pas d'augmentation significative concernant le risque l'admission en unité de soin intensif, ni de la mortalité dans les 30 jours, ni de la durée total du séjour à l'hôpital, cependant les études utilisées pour affirmer ce constat sont inconsistantes.

### Limite de l'étude :

L'OMS a rencontré un problème de taille lors de l'étude des conséquences et répercussions qu'ont les bactéries multi résistantes sur un patient. En effet, il existe de nombreuses études sur ce sujet mais peu rentrées dans les critères d'inclusion (publication en rapport avec le sujet, ça doit parler d'au moins soit le retentissement sur la santé, soit sur l'impact économique notamment) : par exemple pour E coli résistant aux FQ, seules 12 études ont été sélectionnées.

### **b) Poids économique :**

La surconsommation d'antibiotique en France entraine une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne, et de 441 millions par rapport aux pays les moins consommateurs d'antibiotiques.(7)

	Résistance aux antibiotiques	Etudes incluses à partir des revues scientifiques (n)	Etude reportant des données sur les coûts (n)	Surcoût			
				Hospitalisation	Thérapie antibiotique	Soins médicaux	Autres coûts additionnels
<i>Escherichia coli</i>	Résistance aux Céphalosporine de 3ème génération	25	2	Oui (n=2)	Oui (n=1)	Oui (n=1)	Oui (n=1)
	Résistance aux Fluoroquinolones	12	0	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Résistance aux Céphalosporine de 3ème génération	24	0	-	-	-	-
	Résistance aux Carbapénèmes	13	0	-	-	-	-
SARM	Résistance à la Métiliciline	147	19	Oui (n=17)	Oui (n=6)	Oui (n=6)	Oui (n=9)

Figure 4 : Tableau répondant à la question suivante : y a-t-il un cout supplémentaire de prise en charge d'un patient atteint d'une bactérie sensible ou résistante selon la bactérie qui l'infecte : *E.coli*, *K. pneumoniae* ou *S. aureus*. Tableau tiré du rapport de l'OMS.

Selon l'OMS, le coût de prise en charge d'une bactérie résistante est bien plus important que celui des bactéries sensibles. Il est difficile d'en sortir un chiffre exact

étant donné que les pays qui ont fourni les données de l'étude sont des pays développés or on sait que les bactéries résistantes ont énormément d'impact sur la population des pays pauvres.

#### E. coli :

Pour cette bactérie, les résultats sont limités à l'étude des durées de séjour et sur la proportion de patient ayant besoin de soins intensifs.

Que ce soit pour les FQ ou les céphalosporines, lorsqu'il y a résistance, la durée de séjour à l'hôpital est similaire à celle d'un patient atteint par la même bactérie mais sensible à ces antibiotiques. La proportion de patient requérant une admission en soins intensifs en revanche est augmentée suggérant que les besoins de soins sont plus importants.

Le risque de septicémie est augmenté lorsqu'on utilise les FQ sur une bactérie résistante laissant penser que les hôpitaux auront besoin de plus de ressource pour traiter ce type d'infection.(10)

#### K. pneumoniae :

Numériquement cette bactérie lorsqu'elle est résistante (aux C3G ou au carbapénèmes) augmente les durées de séjour et les proportions de patient nécessitant des soins intensifs. Lorsqu'on effectue une comparaison sur ces mêmes critères entre un patient infecté par la bactérie résistante versus un patient infecté par la bactérie sensible, il n'y a pas de différence statistique significative.

#### E. coli et K. pneumoniae :

Pour ces 2 dernières bactéries, les coûts d'une infection à bactérie résistante sont augmentés par rapport à un patient qui s'infecte par ses mêmes bactéries mais sensible aux traitements.(11)

Par exemple en Angleterre, une étude rapporte les coûts additionnels en ville d'une infection urinaire à *E. coli* résistant à divers traitements dont les FQ et les C3G. Il faut compter 3.62 livres de plus pour traiter une cette infection urinaire résistante par rapport à une infection sensible.(12)

En Thaïlande une autre étude démontre que le coût moyen de l'hospitalisation passe de 108 dollars à 528 dollars chez les patients atteint par *E. coli* producteur d'ESBL.(13)

Aux états unis, une étude sur les bactéries résistantes à gram négatif incluant *E. coli* et *K. pneumoniae* démontre que l'hospitalisation coute 38121 dollars de plus (106293 dollars pour une infection sensible contre 144414 dollars pour une infection à bactérie résistante).(14)

## SARM :

Ici les études s'accordent pour dire que le SARM est responsable de l'allongement de la durée d'hospitalisation (4.65 jours de plus) et de la durée du séjour en unité intensives (4 jours de plus) par rapport à une infection par *Staphylococcus aureus* sensible. De plus, une plus grande proportion de patient atteint par le SARM ira par la suite dans des unités secondaires de soins. Peu d'études présentent des résultats intéressant concernant l'utilisation des ressources cependant, l'allongement des durées de séjour et le prolongement des traitements dans les unités de soins secondaires suggèrent qu'il faut beaucoup plus de ressources (financières, matériels etc) pour terrasser cette bactérie.

### 3. Les antibiotiques :

Classe ATC 	2004	2006	2008	2010	2012	2014	% variation entre 2004 et 2014
J01A - Tétracyclines	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,2	-7,3 %
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,0	40,6 %
<i>dont J01CA04 - Amoxicilline</i>	6,8	7,9	8,0	8,5	9,7	10,4	54,5 %
<i>dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	5,2	6,0	6,1	6,6	7,3	7,2	38,7 %
J01D - Autres bêta-lactamines	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,1	-33,0 %
<i>dont J01DD - Céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération</i>	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,5	-3,0 %
<i>dont J01DD04 Ceftriaxone</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,8 %
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-12,9 %
J01F - Macrolides	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,0	-29,2 %
J01G - Aminosides	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-33,9 %
J01M - Quinolones	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,7	-16,1 %
J01M - Autres antibactériens	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,4	-52,1 %
Total	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	28,9	6,7 %

Consommations exprimées en nombre de DD/1 000 habitants/jour.

Figure 5 : Évolution de la consommation par principale classe d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2004-2014, sources : ANSM.

Sur le plan qualitatif (figure 5), ce sont les pénicillines à large spectre les plus utilisées en France et elles le sont de plus en plus. Concernant l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la progression est d'autant plus préoccupante que cette association fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances.(7)

A noter que l'amoxicilline et l'association amoxicilline + acide clavulanique sont également les molécules les plus utilisées en secteur hospitalier avec des taux variant selon l'activité du service (27% des antibiotiques en réanimation contre 77% en gynécologie par exemple).

En revanche, la consommation des céphalosporines diminue. Contrairement à d'autres pays, les céphalosporines de 1<sup>re</sup> et de 2<sup>e</sup> génération ne sont presque plus utilisées en France. Quant aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération, dont la consommation a progressé jusqu'en 2011, leur utilisation est désormais en léger recul. Parmi les autres classes, les macrolides se caractérisent par une forte diminution de leur usage. Quant aux quinolones, leur consommation est également en diminution depuis plusieurs années.

## **C. La France et l'Europe :**

### **1. Consommation :**

En 2013, la France se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne, 3 fois plus que les pays les moins consommateurs. Cette surconsommation entraîne une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne, et de 441 millions par rapport aux pays les plus vertueux c'est-à-dire les moins consommateurs d'antibiotiques.(8)

L'ECDC a publié des chiffres en 2009 grâce à plusieurs études visant depuis 2007 à estimer le poids des infections bactériennes multi-résistantes (BMR). On estimait alors qu'environ 386 000 personnes étaient touchées par une infection par une bactérie multi-résistante en Europe. Sur ces 386 000, 42 500 ont contracté une bactériémie.

L'ECDC estime le nombre d'infections mortelles attribuable aux BMR à près de 25 000 personnes par an.(15)

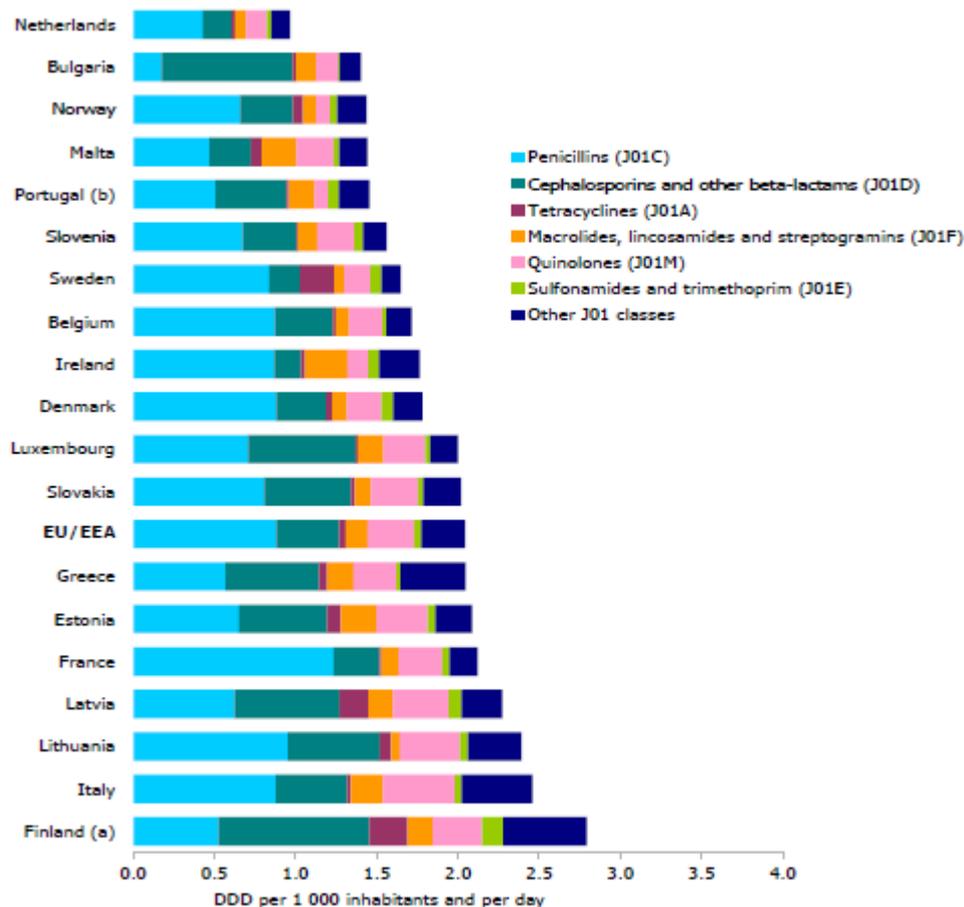


Figure 6 : consommation des différentes familles d'antibiotiques chez les pays européens en 2013, source : ESAC-NET (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network).

En ville, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne est de 22,4 DDJ/1 000 habitants/jour en 2013. La consommation nationale (de 30,1 DDJ/1 000 habitants/jour) reste donc très au-dessus de la moyenne européenne et classe la France dans les pays à forte consommation. Elle se situe en 2012 au 2<sup>e</sup> rang des pays les plus forts consommateurs d'antibiotiques derrière la Grèce.

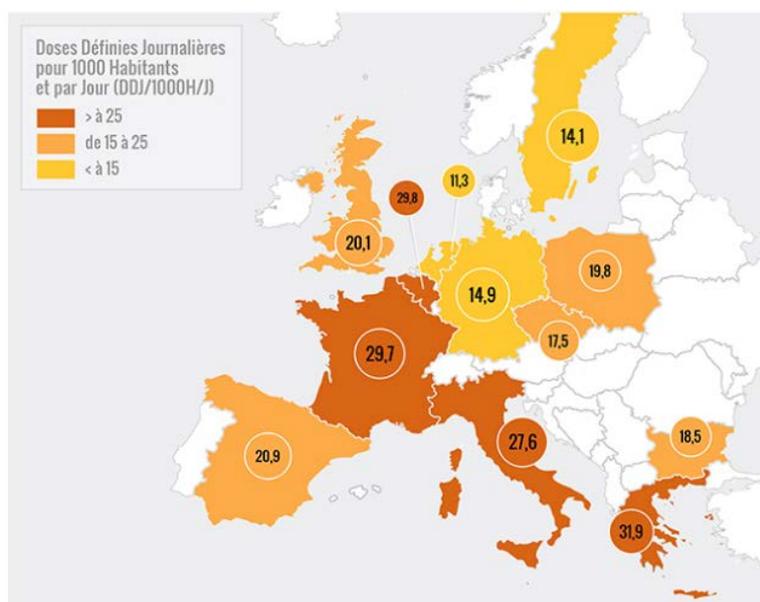


Figure 7 : Consommation d'antibiotiques en Europe en 2012, source : ESAC-NET.

Schématiquement, l'Europe peut être divisée en 3 zones au regard de la consommation d'antibiotiques (figure 7) : les pays du Nord sont plutôt de faibles consommateurs d'antibiotiques, les pays de l'Est sont des consommateurs modérés d'antibiotiques et enfin les Pays du bassin méditerranéen, ce sont gros consommateurs d'antibiotiques.

Par rapport à ses voisins européens, la France (concernant la consommation de ville) se situe parmi les pays gros consommateurs d'antibiotiques. En effet, en 2013, elle se situait au deuxième rang derrière la Grèce. Pourtant à l'hôpital, la consommation française se situe désormais dans la moyenne européenne. Même si la France est un gros consommateur d'antibiotiques, les mesures d'hygiène ont permis de faire diminuer globalement les résistances par rapport aux pays voisins. Néanmoins prise individuellement, certaines bactéries vont voir leur taux de résistance progresser c'est le cas par exemple de *E. coli*.(16)

## **2. Coût sociétal :**

Pour l'Europe seule, environ 25 000 personnes meurent chaque année d'une infection qui ne peut plus être traitée. À l'horizon 2050, ce chiffre pourrait passer à 390 000 et un taux mondial atteignant 10 millions de décès.

En 2009, les résistances aux antibiotiques ont coûtés environ 1.5 milliards de dollars pour 600 millions d'hospitalisations.(15)

## **D. Résistances dans le monde :**

### **1. Consommation :**

Entre 2000 et 2010 la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 30% passant de 50 milliards à 70 milliards d'unités vendues. Un chiffre qui devrait augmenter puisque la démographie est en constante hausse.(17)

C'est 700 000 personnes qui meurent chaque année d'une infection à bactérie multi-résistante. Si rien n'est fait ce chiffre pourrait atteindre les 10 millions de personnes en 2050 et coûter près de 100 milliards de dollars sur l'échelle mondiale.(18)

La consommation en antibiotiques pour l'usage vétérinaire devrait augmenter de 66% d'ici 2030. Un autre exemple marquant, il s'agit du cas de la Chine, un des pays les plus consommateurs au monde, qui devrait voir sa consommation en antibiotique doubler d'ici 2030. Cette augmentation de consommation est problématique car on sait qu'elle est intimement liée à l'apparition des résistances.(19)

En ce qui concerne nos voisins américains, des statistiques sont tombées en 2013 suite à une étude de leur CDC (il faut tenir compte du fait que les américains ont utilisé un panel plus large de bactéries), on a recensé en 2013, plus de 2 000 000 de personnes ayant fait une infection à bactérie multi-résistante et 23 000 personnes décédées d'une infection multi-résistante.(20)

## 2. Pollution :

En 2013, une étude sur la pollution pharmaceutique dans les pays fortement peuplés d'Asie, comme la Chine, l'Inde, le Bangladesh et le Pakistan, considère la délocalisation de la production d'antibiotiques dans ces pays à bas coûts comme une « sérieuse menace pour l'environnement ». Cette publication a montré que la plupart des sites industriels observés ne respectaient pas la réglementation environnementale en vigueur et se débarrassaient des effluents en les rejetant directement dans le réseau des eaux usées domestiques, sans traitement préalable. En Inde par exemple et plus précisément à Hyderabad, haut lieu de production de médicaments, on a pu constater d'importantes émissions de médicaments dans les eaux usées industrielles, celle-ci sont versées directement dans les rivières où on a pu constater des concentrations parfois supérieures en antibiotique à la concentration sanguine d'un patient traité. La concentration en ciprofloxacine était 1 million de fois plus élevée que la concentration résiduelle trouvée normalement dans les eaux traitées, la quantité totale de ciprofloxacine rejetée atteignait 44 kg, l'équivalent de la consommation totale d'un pays comme la Suède pendant 5 jours, autrement dit, une quantité suffisante pour traiter l'ensemble d'une ville de 44 000 habitants.(21)

En 2014, une étude concernant le lac Kazipally, proche de Patancheru, et donc concerné également par la pollution pharmaceutique, montre l'incubation de gènes de résistance (81 identifiés) contre « la plupart des principales classes d'antibiotiques » ainsi que des gènes activant le transfert de matériel génétique. Cette soupe génétique est 7 000 fois plus importante que dans un lac suédois, où les chercheurs ont effectué des prélèvements à titre comparatif, et où seuls 8 gènes de résistance ont été identifiés.(22)

La pollution aux antibiotiques a aussi été mise en évidence sur plusieurs sites en Chine, pays où la résistance est une menace réelle et croissante. Une étude récente a montré la présence du gène de résistance dit New Delhi Metallo-Béta-Lactamase (NDM-1) dans plusieurs sites de traitement des eaux usées dans le nord de la Chine.(23)

Les scientifiques ont conclu que pour chaque bactérie entrant dans le système de traitement des effluents 4 à 5 bactéries résistantes en sortaient.(24)

Le gène NDM-1 rend les bactéries résistantes à la plupart des antibiotiques, à l'exception des polymyxines, une famille d'antibiotiques dont les effets secondaires sont si toxiques qu'ils sont réservés pour le traitement des infections les plus sévères. Depuis la découverte de ce gène en 2008, le NDM-1 a été recensé dans plus de 70 pays dans le monde, montrant la rapidité de transmission de la résistance.(17)

## E. Comment en est-on arrivé là :

### 1. Les antibiotiques, grande découverte du 20<sup>ème</sup> siècle :

En premier lieu, il faut voir la découverte des antibiotiques comme un ensemble de travaux scientifiques visant à lutter contre les maladies infectieuses du début du 20<sup>ème</sup> siècle comme notamment la syphilis ou la tuberculose.

Des exemples d'utilisation des moisissures pour traiter des infections apparaissent dès l'antiquité. En Chine par exemple, on traitait les panaris avec l'utilisation de peaux de fruits moisissus qu'on appliquait localement.(25)

L'un des premiers agents utilisés pour lutter contre les maladies infectieuses est un dérivé obtenu à partir d'une combinaison entre une aniline et de l'arsenic, dont on connaissait déjà à l'époque son pouvoir de poison. C'est Pierre Antoine Béchamp en 1859 qui réalise pour la première fois cette réaction, il obtient un composé qu'il appelle atoxyl (arsanilate de sodium). Il s'agit du premier agent chimiothérapeutique conçu pour les dermatoses (lèpre) dans un premier temps puis plus tard, on lui trouvera des propriétés intéressantes sur le trypanosome (parasite du sang) dans la maladie du sommeil. Cependant les effets indésirables liés à la toxicité de l'arsenic vont provoquer l'arrêt de son utilisation.(26)

Cette découverte va néanmoins intéresser d'autres chercheurs dont Paul Ehrlich et Sahachiro Hata. Ehrlich va procéder avec l'aide de son chimiste de l'époque Alfred Berthelm, à un criblage moléculaire avec comme modèle l'atoxyl, le but étant de trouver un nouveau médicament moins toxique que ce dernier et tout aussi efficace. En 1907, il synthétise alors le 606 pour 6<sup>ème</sup> composé du 6<sup>ème</sup> groupe de molécules dont le criblage était concluant.

En 1909, Hata découvre le pouvoir anti syphilitique du 606. Plus rien n'empêchera alors sa commercialisation en 1910 par une industrie allemande appartenant aujourd'hui à Sanofi-Aventis, sous le nom de Salvarsan® (27)

En 1897, Ernest Duchenne, médecin français fut le premier biologiste qui évoqua l'existence d'un antagonisme entre les moisissures et les bactéries. En observant ce phénomène, il avait là les prémices de l'antibiothérapie. A l'époque, il étudia en particulier l'interaction entre *Escherichia coli* et *Penicillium glaucum*, une bactérie versus un champignon.



Figure 8 : Timbre représentant Ernest Duchenne et son *penicillium glaucum*, source : Découverte de la pénicilline et philatélie par E. Jouzier.

Il réalise l'expérience suivante : deux cobayes sont inoculés, l'un avec une culture de colibacilles, l'autre avec une culture de bacilles d'Eberth, puis chacun d'eux sont inoculés en même temps avec une culture de moisissures qui est du *Penicillium glaucum*. Il constate au bout de 48 heures les deux cobayes sont en excellente santé alors que sans (expérience précédente) les deux cobayes meurent. Duchesne n'a pas pu aller plus loin que ce constat, il présente sa thèse contenant les résultats observés en décembre 1897 et meure quelques années plus tard (1912) d'une tuberculose. Ses travaux tombent dans l'oubli jusqu'en 1947 où finalement ils seront reconnus comme prémices à l'antibiothérapie.(28)

Le 3 septembre 1928, Alexander Fleming, médecin de l'hôpital St Mary à Londres rentre de vacances. A l'époque, il étudiait l'effet antibactérien des lysozymes (présents dans la salive et les larmes) sur des staphylocoques. Il a la mauvaise surprise de constater que ses boîtes à pétri sont contaminées par des moisissures d'un blanc verdâtre et cotonneuses, le *Penicillium notatum*, utilisé car étudié dans un laboratoire voisin. Ses cultures sont désormais inutilisables, mais avant de s'en débarrasser, Fleming va constater que les staphylocoques ne se développent pas à proximité du champignon. Pour lui, il semble que le champignon synthétise une substance qui bloque le développement de la bactérie et l'appelle alors la « pénicilline ».(29)

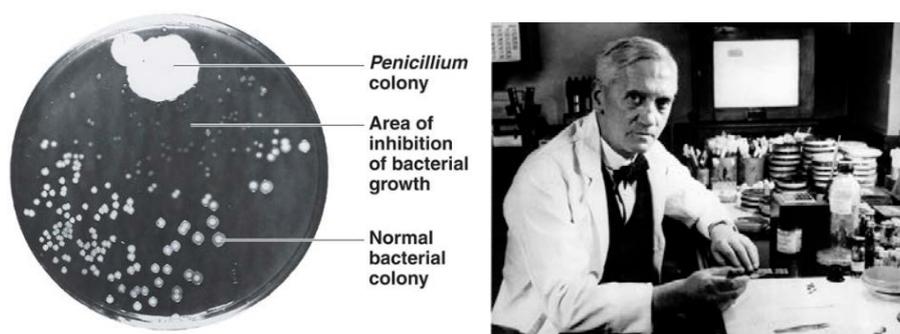


Figure 9 : Source : The life of Sir Alexander Fleming, Author : P. Pennywagon, Mednansky Institute, Inc disponible sur [http://minst.org/library\\_alexander\\_fleming.html](http://minst.org/library_alexander_fleming.html)

Il publie par la suite en 1929 dans le British Journal of Experimental Pathology le premier compte rendu de l'effet de cette substance. Reste maintenant à extraire et à produire la pénicilline, ce qui nous le verrons n'est pas chose simple à faire à l'époque.

En parallèle il y a développement des dérivés des colorants, les sulfonamides dont le prontosil fait partie. L'utilisation de colorants pour l'observation des bactéries à l'aide d'un microscope a donné une idée à des chimistes de Bayer qui ont décidé d'étudier ces produits afin de s'en servir dans la lutte pour les infections cutanées. C'est ainsi que Josef Klarer et Fritz Mietzsch synthétisent en 1932, la sulfonamidochrysoïdine, un colorant rouge bordeaux. Peu de temps après, Gerhard Domagk découvre que ce colorant était efficace in vivo dans les infections à streptocoques. En 1935, ce produit sera commercialisé sous le nom de Prontosil®. Gerhard Domagk se verra décerné en 1939 le prix Nobel de médecine.

Par la suite Jacques et Thérèse Tréfouël, dans un laboratoire de l'institut pasteur découvrirent que c'est un des métabolites du prontosil qui lui confère son action antibactérienne : le para aminophénylsulfamide qui est actif aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Ce composé incolore contrairement à son précurseur, sera par la suite commercialisé en France sous le nom de Septoplax®.(30)

La concurrence est rude à l'époque et la pénicilline n'a toujours pas été extraite. En 1939, Howard Florey et Ernst Chain deux scientifiques d'Oxford se sont penchés sur les recherches de Fleming en mettant un point à vouloir terminer son œuvre. Fleming arrivait à extraire et purifier un peu de pénicilline pour évaluer l'effet de la substance sur des souris. En réalité le produit qu'il utilisait était composé d'à peine 1% de pénicilline, le reste étant des impuretés. L'extraction est donc l'étape finale nécessitant une amélioration. Un autre problème est que la pénicilline, une fois extraite est instable et se dégrade rapidement et ceci notamment en phase acide ou basique. La pénicilline est stable à pH neutre, conformément à cette observation, Chain et ses collaborateurs travaillèrent à extraire avec de l'éther la pénicilline sous sa forme d'acide libre ; puis, en agitant la solution étherée avec des solutions aqueuses d'alcalis, ils réussirent à préparer un sel de pénicilline. Comme celle-ci est beaucoup plus soluble dans l'eau que dans l'éther, l'opération amena une plus grande concentration de pénicilline en phase aqueuse tout en gardant les impuretés dans la phase étherée.

Comment stabiliser la pénicilline maintenant ? Chain fort de son expérience de chimiste a pensé à la lyophilisation pensant que la pénicilline était en fait une enzyme instable. Après extraction de la phase liquide et sa congélation, il ne reste alors qu'à utiliser le principe de la lyophilisation : dans le vide les solutions aqueuses congelées passent directement de l'état solide à l'état gazeux. C'était le seul moyen connu pour sauver la pénicilline de sa dégradation.

Place aux tests sur les souris, afin de constater des effets de la pénicilline, ces derniers sont pratiqués durant l'année 1940 avant de potentiellement envisager une utilisation chez l'homme. Il ne faut pas oublier que nous sommes en temps de guerre et le royaume uni est sous le bombardement lancé par les allemands. Il est alors difficile de développer la production alors que la plupart des industries sont utilisées pour les efforts de guerre.(31)

Pour produire en grande quantité, Florey a traversé outre atlantique pour bénéficier de l'industrie américaine en plein développement durant la seconde guerre mondiale, Chain quant à lui est resté en Angleterre. C'est l'industriel Pfizer qui travaillait à l'époque sur les méthodes de fermentation qui réussit à trouver un procédé de production plus importante de la pénicilline. C'est à partir de ce jour que la production de pénicilline va être conséquente. Il faut attendre 1944 pour que la pénicilline apparaisse dans sa forme utilisable chez l'homme, elle sera très utilisée lors du débarquement en Normandie par les troupes américaines.

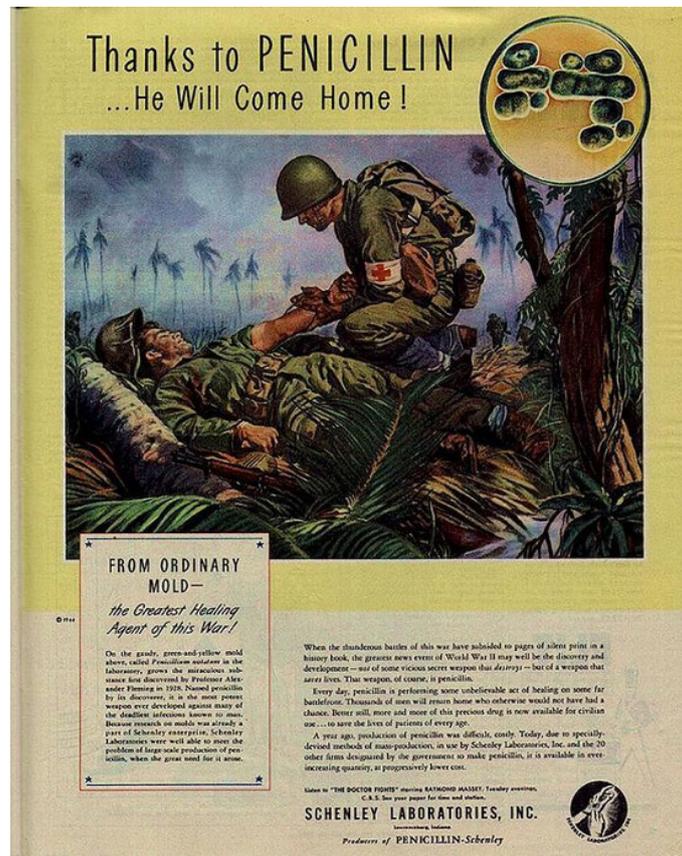


Figure 10 : publicité illustrant l'utilisation des pénicillines sur le champ de guerre, source : musée des sciences de Londres.

En 1945, Fleming, Florey et Chain se partagent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application thérapeutique. Cette même année d'autres chercheurs témoignent de résistance à cette dernière.(32)

Ce n'est qu'en 1949 que la structure de la pénicilline fut identifiée par rayon-X grâce à Dorothy Crowfoot Hodgkin et synthétisée intégralement à partir de 1957.(33)

Il est à noter que jusqu'au début des années 1940, on parle de chimiothérapie, le terme « antibiotique » n'est jusqu'alors pas utilisé alors que l'antibiose est introduit en 1889 pour décrire ce qu'a connu Pasteur et ses expériences sur le bacille de charbon, antibiose venant comme contraire à symbiose pour décrire l'antagonisme entre deux espèces bactériennes en culture.

## 2. Développement des antibiotiques :

### a) L'âge d'or des antibiotiques :

En 1944, Selman Waksman, Albert Schatz et E. Bugie découvrent la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose.

A l'époque Waksman est chargé dans ses recherches de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre. A la base, un constat simple, les bactéries apportées par les cadavres ou leurs excréments sont détruits au contact du sol par des bactéries. Il rapporte cette instabilité du bacille à l'action

antagoniste d'autres microbes également présents dans le sol. A partir de là, il recherche de nouveaux antibiotiques avec l'*Actinomyces griseus*, champignon extrait 30 ans auparavant par Waksman, il réussit notamment à produire : l'actinomycine (1940) efficace sur la TB mais trop toxique pour l'humain. Waksman va également être responsable de la découverte de la streptomycine (1943) occasionnant le changement de nom du champignon *Actinomyces* en *Streptomyces griseus*. Ce sont les deux principales entités moléculaires associées au nom de Waksman cependant lors de ses recherches il a réussi à produire d'autres antibiotiques comme la clavacine, la streptothricine (1942), la griséine (1946), la néomycine (1948), la fradicine, la candidine, la candidine, et bien d'autres. En 1952, il est lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine « pour sa découverte de la streptomycine, le premier antibiotique efficace contre la tuberculose ».(34)

De 1940 à 1960 nous sommes dans l'âge d'or de l'antibiothérapie, de nouvelles molécules sont trouvées et la plus part des antibiotiques utilisés actuellement proviennent de cette époque. D'ailleurs des 1947, le rythme des recherches s'accélère et plusieurs antibiotiques vont voir le jour : l'auréomycine par Duggar en 1948, terramycine de Finlay et ses collaborateurs en 1950, toutes deux dérivées de la recherche sur la streptomycine.(35)

Paul R. Burkholder, un microbiologiste travaillant sur des échantillons de matières naturelles (provenant souvent du sol) pour la firme Parke-David, décida de se lancer à son tour dans un screening afin d'isoler lui aussi des substances antibiotiques. L'un de ses amis, le professeur Derald G. Langham, qui travaillait à l'époque sur la génétique du maïs au Venezuela, lui envoya de nombreux prélèvements de terre de la région d'El Valle, près de Caracas. C'est dans l'un des échantillons que Burkholder put isoler, en 1947, un actinomycète inconnu, produisant une puissante activité antibiotique. Il le nomma *Streptomyces venezuelae*. Une culture fut envoyée chez Parke-Davis, où deux chimistes, John Ehrlich et Quentin R. Bartz, en isolèrent très rapidement le produit actif, la chloromycétine ou chloramphenicol. Ce médicament était considéré comme le premier antibiotique à spectre large puisqu'en effet il permettait de traiter la plupart des infections bactériennes de l'époque. Il a été utilisé jusqu'en 1970 puis retiré du marché car il occasionne des aplasies médullaires (altérations quantitatives de la moelle osseuse).(36)

En 1948, Lloyd Conover travaillant chez Pfizer a découvert la tétracycline.

En 1952, commercialisation sous la marque Ilosone de l'érythromycine, premier macrolide connu, nouvellement isolée par J. M. McGuire, de la firme Eli Lilly.

En 1956 est découverte la vancomycine naturellement produite par naturellement produite par *Streptomyces orientalis*.

Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980. L'acide nalidixique est le chef de file de cette famille d'ATB. Il s'agit d'un intermédiaire de synthèse de la chloroquine ayant des propriétés antibactériennes.(37)

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permettant alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. Les recherches portent alors sur le développement des familles, le but étant d'améliorer l'arsenal disponible à l'époque en effectuant des modifications de structures des molécules qu'on connaît.(38)

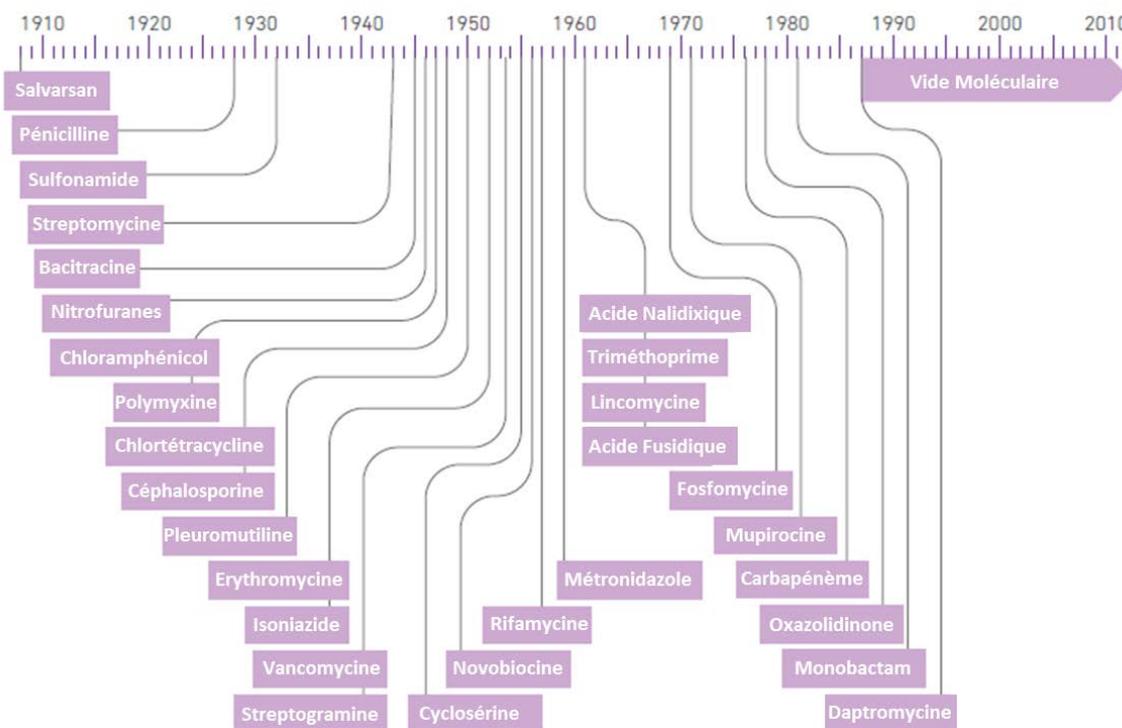


Figure 11 : pipeline des découvertes d'antibiotiques au cours du XX<sup>ème</sup> siècle. Source : The Discovery Void. Adapté par L. Silver (Clin Microbiol Rev, 2011)

Il faut attendre l'année 2000, soit une vingtaine d'année après la dernière famille d'antibiotique découverte pour voir apparaître une nouvelle classe de composés antibiotiques, les oxazolidinones dont le linézolide est le chef de file. Il est approuvé par la FDA le 18 avril 2000 et est commercialisé sur le marché américain. Les scientifiques ont donc dû trouver entre 70 et 2000 des parades pour tenter de combler ce manque d'innovation, ils se sont alors tournés vers des composés sans activité antibiotique à proprement dit mais associable aux antibiotiques connus pour améliorer leur champ d'action, ce sont les inhibiteurs.

### **b) L'apparition des inhibiteurs de dégradation des ATB :**

Dans les années 1970, face aux développements des résistances il a fallu trouver une solution. Depuis les années 1940, les scientifiques se frottent aux problèmes des pénicillinases et des  $\beta$ -lactamases qui rendent inactifs les antibiotiques en thérapie. En effet pour une bactérie porteuse d'une  $\beta$ -lactamase, lorsqu'on utilise une pénicilline, celle-ci est détruite par l'enzyme qui va effectuer un clivage de la molécule antibiotique (figure 12). On a donc développé des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase afin de préserver l'activité de ces antibiotiques.(39)

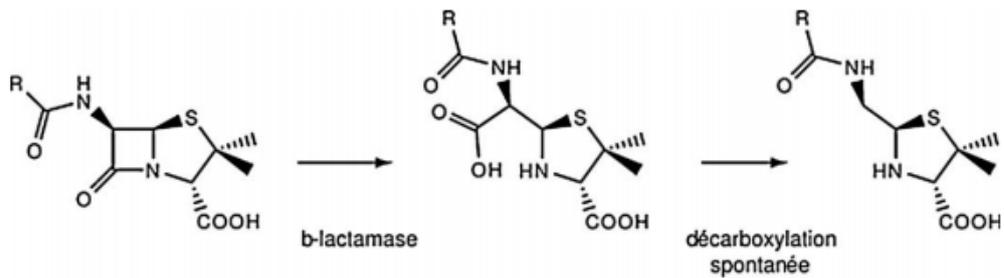


Figure 12 :  $\beta$ -lactames substrats des  $\beta$ -lactamases, clivage de la molécule antibiotique.

L'acide clavulanique est un composé d'origine naturelle découvert en 1976, produit par *Streptomyces clavuligerus*. Il s'agit d'un inhibiteur puissant des  $\beta$ -lactamases produites par les bactéries Gram + et Gram -. Il faut savoir que l'acide clavulanique a une activité antibactérienne très modeste et ne peut donc être utilisé comme antibiotique, on a donc choisi de ne pas l'utiliser seul.(40) Ce produit a donc été couplé à nos pénicillines (comme l'amoxicilline dans l'augmentin®) afin de restaurer ou d'élargir le spectre d'activité. Il agit sur le mode du substrat suicide, c'est-à-dire en se fixant irréversiblement sur les  $\beta$ -lactamases pour empêcher leur action. Une pénicilline seule est inactive sur *Klebsiella*, ou *E. coli* lorsqu'ils sont producteurs d'une  $\beta$ -lactamase via le plasmide TEM. L'ajout de l'acide clavulanique permet de restaurer l'activité de la pénicilline qui pourra donc traiter ces bactéries résistantes.

Du point de vue structurel, l'acide clavulanique ressemble au noyau des pénicillines à quelques différences près : la chaîne latérale aminoacyl est différente, il possède un oxygène à la place du soufre et contient un substitut hydroxyéthylidène sur le cycle oxazolidine (figure 13).(41)

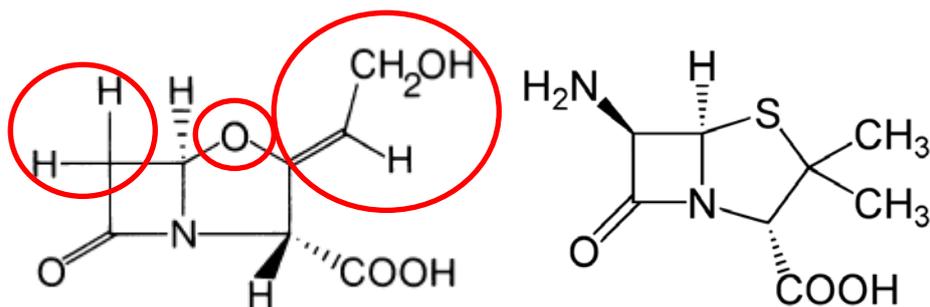


Figure 13 : comparaison de la structure de l'acide clavulanique avec le noyau  $\beta$ -lactames des pénicillines : à gauche l'acide clavulanique, à droite le noyau  $\beta$ -lactame.

Cette analogie de structure explique bien le fonctionnement de l'acide clavulanique qui va se lier à la place de la pénicilline à la  $\beta$ -lactamase. L'antibiotique est donc préservé et jouera son rôle anti infectieux.

D'autres inhibiteurs ont par la suite vu le jour, le Sulbactam associé à l'ampicilline (pénicilline A) dans l'Unacim® et le tazobactam associé à la pipéracilline (uréidopénicilline) dans le Tazocilline®.

Plus récemment, en 2003 a été découvert un autre inhibiteur dont la structure n'est pas composée d'un noyau  $\beta$ -lactame, l'Avibactam. Ce produit est trouvé en association avec des céphalosporines comme la ceftazidime dans la spécialité Avycaz® commercialisé en 2015, le but étant d'inhiber les céphalosporinases ( $\beta$ -lactamase des céphalosporines) et de conserver l'activité de la céphalosporine associée.(42)

### c) Les derniers antibiotiques sortis au XXIème siècle :

#### Les oxazolidinones :

Initialement les oxazolidinones sont découvert par l'entreprise "DuPont pharmaceuticals" fin des années 1980, des analogues sont synthétisés mais n'atteindront pas les phases d'essais, le programme sera finalement abandonné. Une autre entreprise (Upjohn Corporation) fin des années 1990 va reprendre les recherches initiale en tentant de faire varier la relation structure activité des premiers analogues découvert par l'autre firme tout en cherchant une activité antibactérienne. Ils vont découvrir deux composés dont l'un plus biodisponible que l'autre va être mis sur le marché en 2000, c'est le linézolide.(43)

Le linézolide se combine avec la sous unité 50S du ribosome bactérien l'empêchant ainsi de se complexer avec la sous unité 30S, l'ARN messager, le facteur d'initiation et l'ARN t.(44)

Le complexe d'initiation ne peut pas se former et la synthèse des protéines est altérée (figure 14).

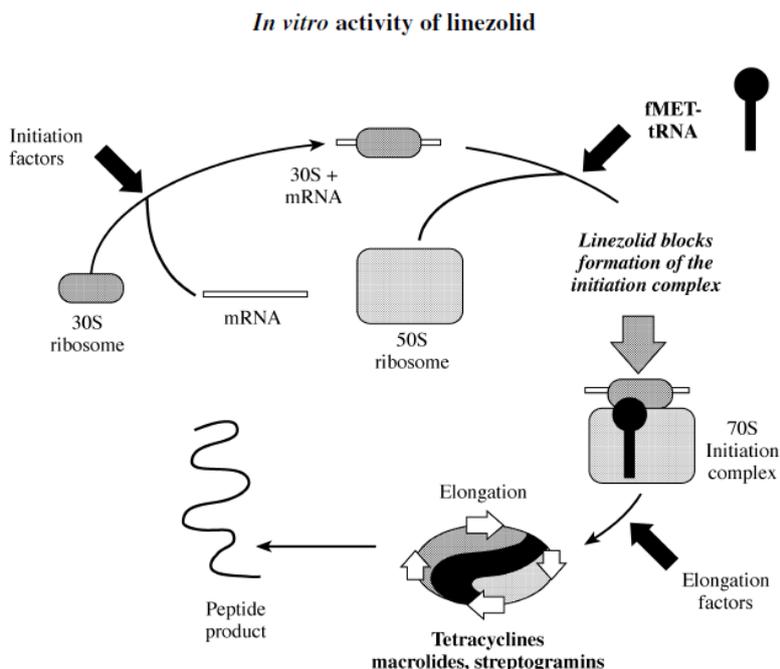


Figure 14 : mode d'action des oxazolidinones. Source : Kloss et al (45)

Le linézolide est utilisé après antibiogramme pour traiter les pneumopathies communautaires et nosocomiales.

### Daptomycine – Cubicin® :

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel fabriqué par *Streptomyces roseosporus*. Elle est active uniquement sur les bactéries à Gram +, nous verrons après pourquoi.

En termes de structure (figure 15), elle est constituée d'un cycle composé de 10 acides aminés auxquels s'ajoute une chaîne latérale de 3 acides aminés se terminant par un acide gras.(46)

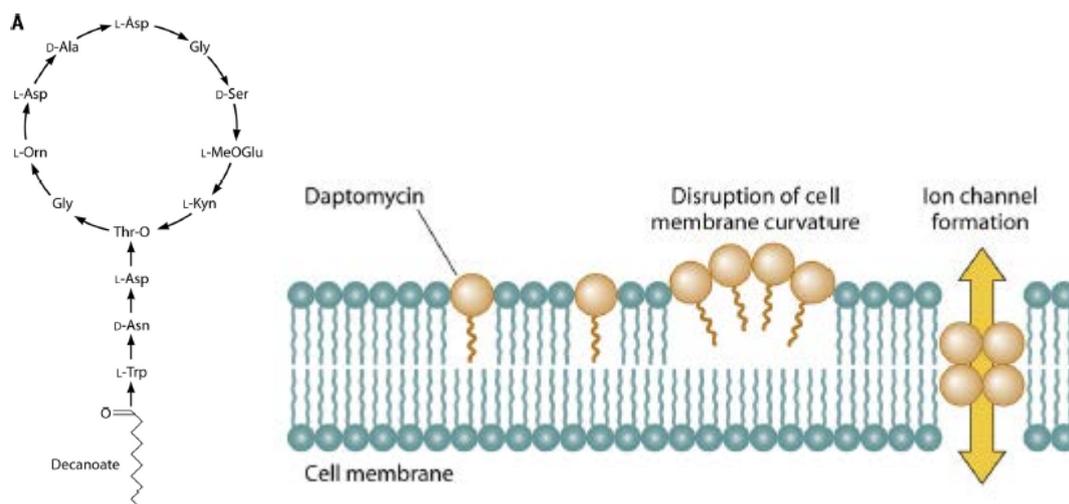


Figure 15 : Structure et activité de la daptomycine. Source : Humphries et al (47)

Il s'agit d'une molécule anionique qui va s'intégrer à la membrane bactérienne grâce à l'aide du calcium (chargé positivement) qui va permettre de limiter les forces de repoussement lié à la charge négative des phospholipides membranaires mais également de la daptomycine. Une fois dans la membrane, il y a formation d'une chaîne ionique qui va entraîner l'apparition d'une porine, laquelle va laisser sortir du potassium venant de l'intérieur de la cellule pour déclencher une dépolarisation de la membrane et une inhibition rapide de la synthèse protéique de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique). Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.(47)

Chez les bactéries gram -, la membrane externe possède beaucoup moins de phospholipide, donc moins de charge négative, ce qui expliquerait l'inactivité de la daptomycine sur ces bactéries. On l'utilise principalement pour lutter contre le SARM.

## Telavancin – Vibativ® :

Le telavancin est une molécule récente, mise sur le marché en 2009 mais appartenant à la famille des glycopeptides. Il s'agit en réalité d'un lipoglycopeptide issu d'une modification de la vancomycine. Il possède donc le sucre principal la vancosamine, sur lequel on a ajouté une chaîne latérale décylaminoéthyl. (figure 16)

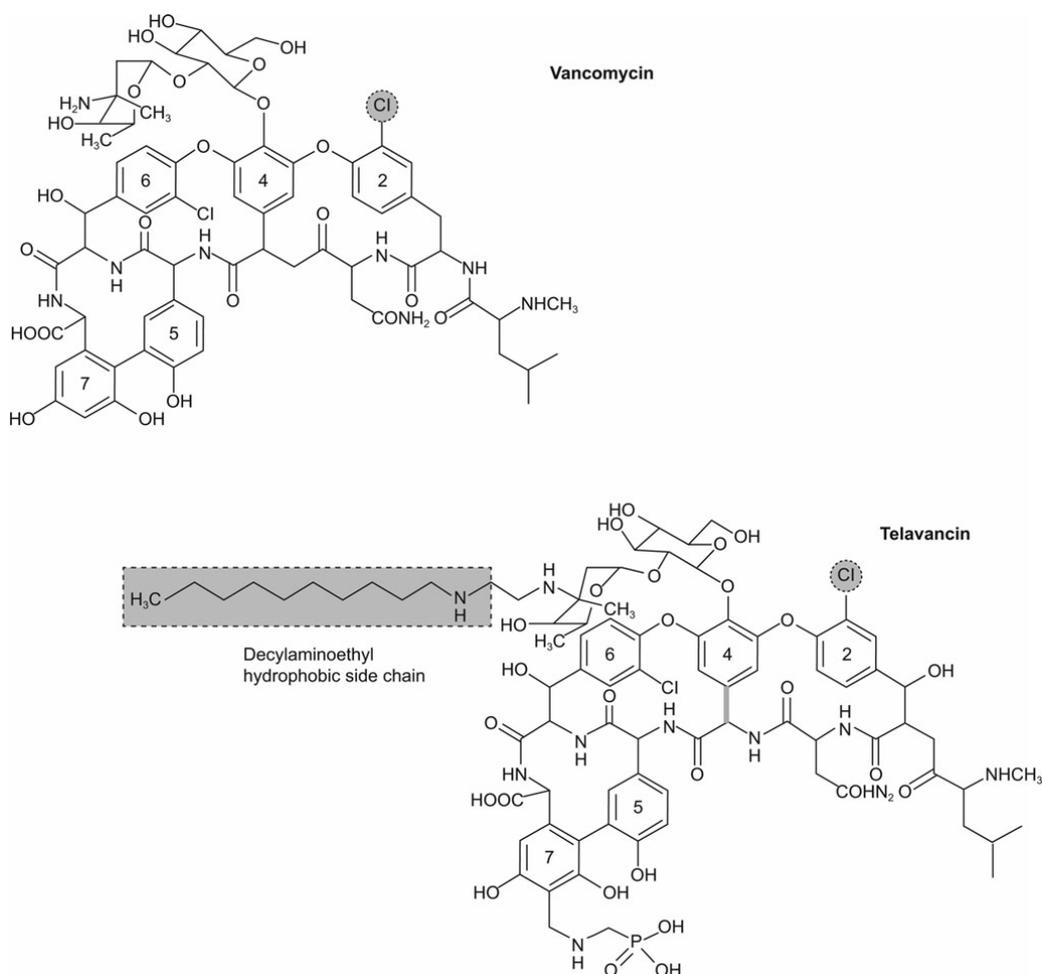


Figure 16 : comparaison de la vancomycine et du telavancin. Source : Karlowsky et al (48)

Tout comme la vancomycine, le telavancin se fixe avec beaucoup d'affinité sur l'acyl-D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la membrane cellulaire. Il y a ainsi blocage de la synthèse du peptidoglycane et donc mort de la cellule bactérienne.

Le telavancin a également une seconde activité, il se fixe sur la membrane bactérienne y compris au lipopeptide. Il lorsqu'il est inséré dans la membrane. Par cette action, il crée une dépolérisation de la cellule et une augmentation de sa perméabilité. Ensemble ces deux modes d'action expliquent le pouvoir bactéricide important de cette molécule ainsi que sa rapidité d'action.(48)

Il est également utilisé dans le cadre du traitement des SARM.

### Ceftaroline – Zinforo® :

La ceftaroline est une nouvelle céphalosporine (figure 17) présentée sous forme d'une pro drogue : la ceftaroline fosamil, mise sur le marché en 2010.(49)

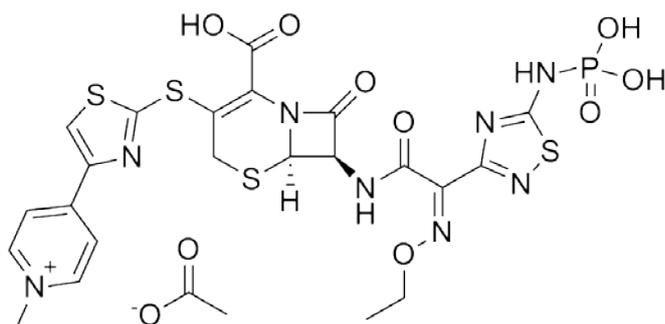


Figure 17 : structure de la ceftaroline.

Les études *in vitro* ont montré que la ceftaroline est une molécule bactéricide, elle est capable d'inhiber la synthèse de la paroi bactérienne de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et de *Streptococcus pneumoniae* non sensible à la pénicilline (SPNSP) en raison de son affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) modifiées présentes chez ces bactéries.(50)

### Fidaxomicine – Dificlir® :

La fidaxomicine est une lactone macrocyclique mise sur le marché en 2011. (figure 18)

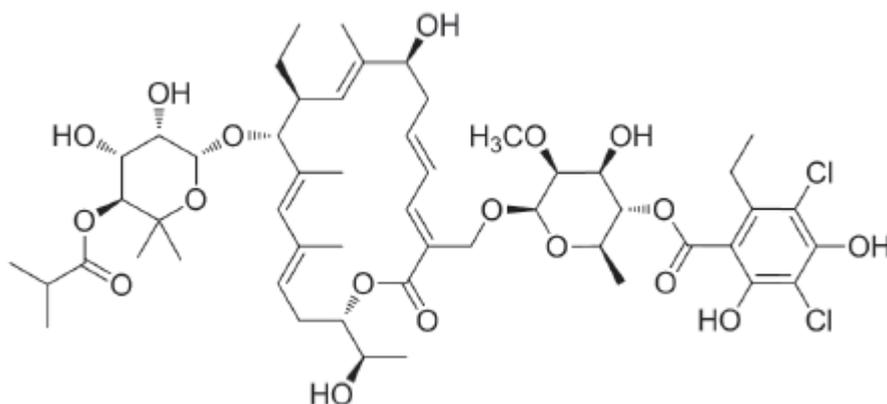


Figure 18 : Structure de la fidaxomicine.

Il s'agit d'un inhibiteur de l'ARN polymérase qui agit au moment de la formation du complexe d'initiation de la transcription des protéines. En effet, en se liant à l'ARN polymérase sur la sous unité sigma, il empêche l'ouverture du brin d'ADN ce qui réprime la formation de l'ARN messager. Comme il n'y a qu'un seul site d'action et que la sous unité sigma varie d'une espèce bactérienne à l'autre, son spectre d'activité est limité, d'ailleurs, on a développé cet antibiotique pour lutter contre les infections à *Clostridium difficile*.(51)

### 3. Apparition et développement des résistances :

#### Développement des résistances:

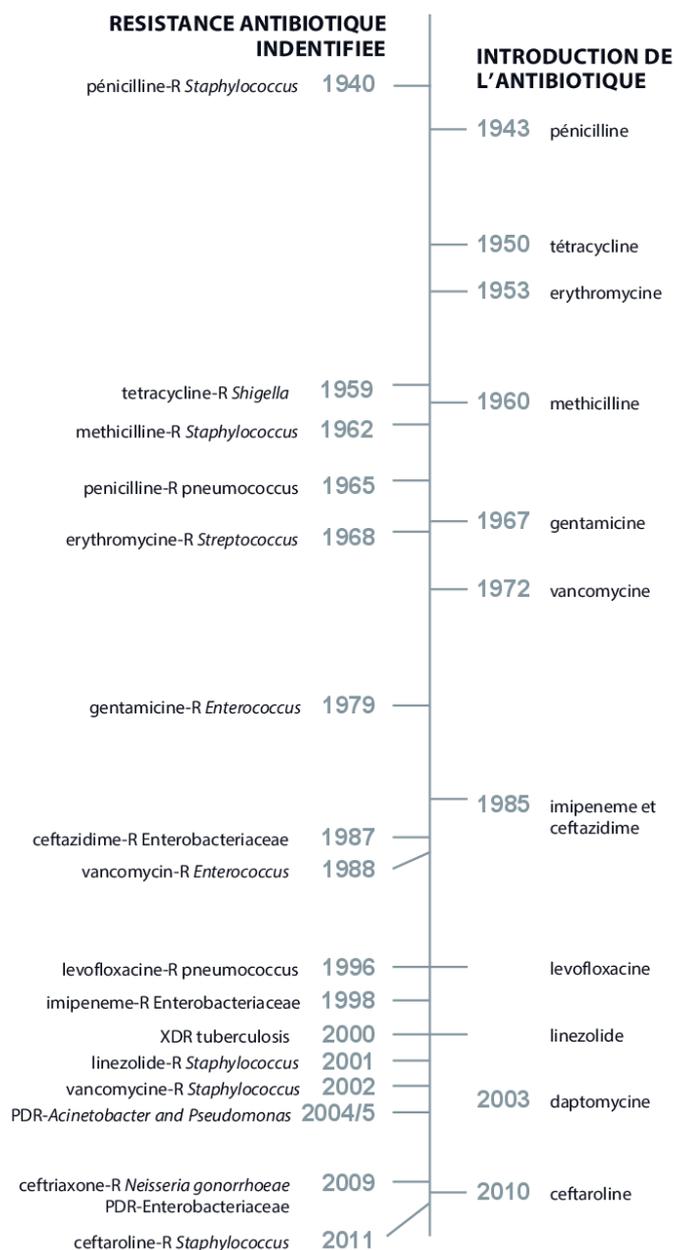


Figure 19 : Comparaison entre la date de mise sur le marché et apparition des premières résistances. Source : ANSM

Lors de la mise sur le marché des pénicillines vers 1944, Fleming constatait déjà l'apparition des premières résistances, la figure 19 témoigne bien de la réalité, à chaque antibiotique utilisé en médecine humaine est apparu des souches bactériennes résistantes. Ce phénomène est plus ou moins rapide après la mise sur le marché des molécules.

Pour les thérapeutes, c'est une véritable difficulté qu'ils rencontrent au quotidien. Lorsqu'ils sont confrontés à des bactéries multi-résistantes, il faut trouver l'antibiotique qui fonctionne sans occasionner plus de résistance.(52)

#### 4. Les raisons de ce no man's land thérapeutique :

##### a) De moins en moins de molécules sur le marché :

Depuis la découverte des premiers antibiotiques dans les années 30 jusque 1970, 14 familles d'antibiotiques ont été mis sur le marché. Depuis seules 5 familles ont été ajoutées aux thérapies existantes alors que dans le même temps certains antibiotiques trop toxiques ont été retirés (le chloramphénicol par exemple, très longtemps utilisé a été retiré pour des risques d'aplasie médullaire).(6)

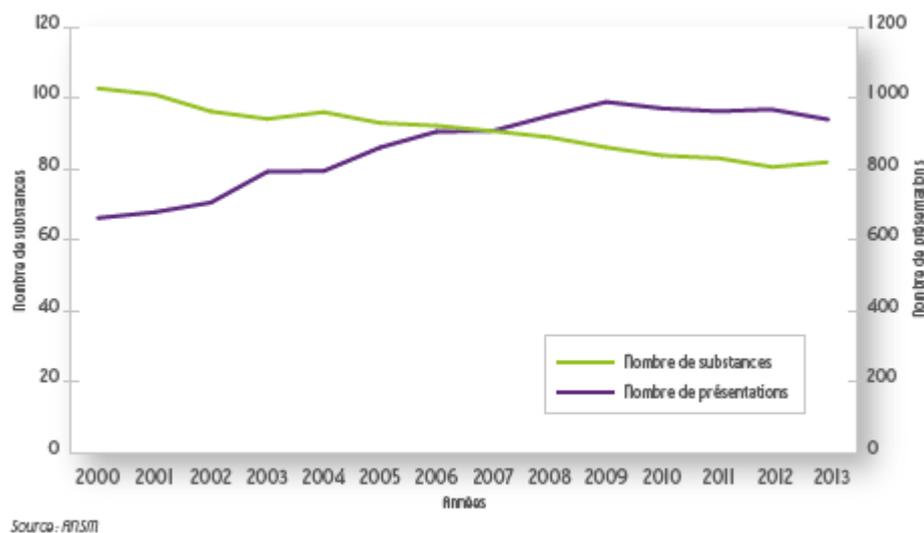


Figure 20 : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France. Source : ANSM

En France, entre 2003 et 2013, le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France a diminué de 20%, passant de 103 à 82. Ce solde négatif résulte de l'arrêt de commercialisation de 31 substances, alors que seules dix nouvelles substances (ou associations de substances) ont été commercialisées (figure 20 et 21).

Le nombre de présentation a lui augmenté du fait de la mise en place des génériques qui ont permis à différent laboratoire de formuler un même antibiotique sous diverses formes (comprimés, sachet ou solution buvable par exemple).

## Les substances antibiotiques : bilan 2000-2013

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis :	Arrêt de commercialisation en France en :
Linézolide	Autres antibactériens	2001	
Déméclocycline	Tétracycline	2002	
Méropénem	Carbapénems	2002	
Télithromycine	Macrolides	2002	
Moxifloxacine	Fluoroquinolones	2002	
Ertapénem	Carbapénems	2004	
Tigécycline	Tétracycline	2006	
Daptomycine	Autres antibactériens	2007	
Doripénem	Carbapénems	2009	
Ceftaroline fosamil	Autres céphalosporines et pénèmes	2013	
Amphotéricine B/Tétracycline	Tétracycline		2000
Oxytétracycline en association	Tétracycline		2000
Sulfadiazine et triméthoprim	Associations de sulfamides et de triméthoprim		2000
Xibornol	Autres antibactériens		2000
Tétracycline	Tétracycline		2001
Sulbactam	Inhibiteurs de bêta-lactamases		2001
Céfopérazone	Céphalosporine		2001
Dibékaïne	Autres aminosides		2001
Sparfloxacine	Fluoroquinolones		2001
Rosoxacine	Autres quinolones		2001
Oxytétracycline	Tétracycline		2002
Ceftizoxime	Céphalosporine		2002
Céfotétan	Céphalosporine		2004
Triméthoprim	Triméthoprim et dérivés		2004
Clofoctol	Autres antibactériens		2004
Isépamicine	Autres aminosides		2005
Nalidixique acide	Autres quinolones		2005
Bacampicilline	Pénicillines à large spectre		2006
Nitroxoline	Autres antibactériens		2006
Pivampicilline	Pénicillines à large spectre		2007
Céfapirine	Céphalosporine		2007
Céfalotine	Céphalosporine		2008
Cefsulodine	Céphalosporine		2008
Bénéthamine pénicilline	Pénicillines à large spectre		2008
Mezlocilline	Pénicillines à large spectre		2009
Dirithromycine	Macrolides		2009
Déméclocycline	Tétracycline		2010
Céfprome base	Céphalosporine		2010
Quinupristine/dalfopristine	Stepogramine		2011
Streptomycine	Aminoside		2012
Cefatrizine	Céphalosporine		2012

Source : ANSM

**Figure 21 : évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Source ANSM**

Ce problème des baisses d'antibiotiques disponibles est mondial. Aux États-Unis, le nombre d'enregistrements de nouvelles substances actives antibiotiques a considérablement diminué.

Sur les 155 substances actives enregistrées depuis 1938, 62% seulement – soit 96 substances - sont encore disponibles à ce jour.

De plus si on regarde ce que la FDA (Food and drug administration, équivalent de notre ANSM) a autorisé sur le marché depuis 1980, on se rend bien compte que le rythme des découvertes a diminué :

- 1980 à 1989 : 29 nouvelles molécules
- 1990 à 1999 : 22 nouvelles molécules
- 2000 à 2012 : 11 nouvelles molécules avec seulement 3 molécules découvertes entre 2007 et 2012.

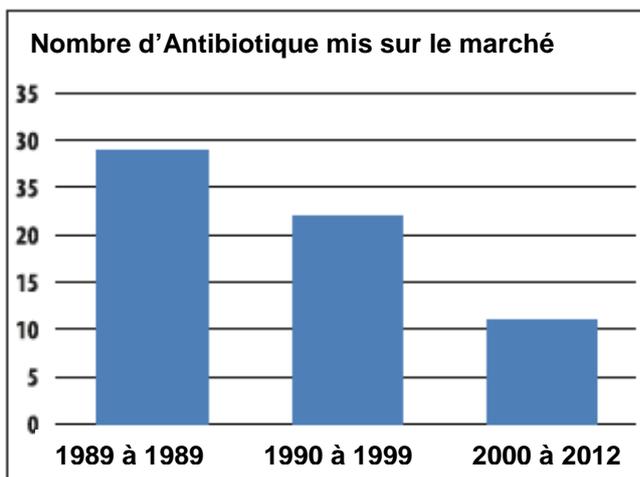


Figure 22 : nombre d'antibiotique approuvés par la FDA entre 1989 et 2012. Source : J. Boyer et al (53)

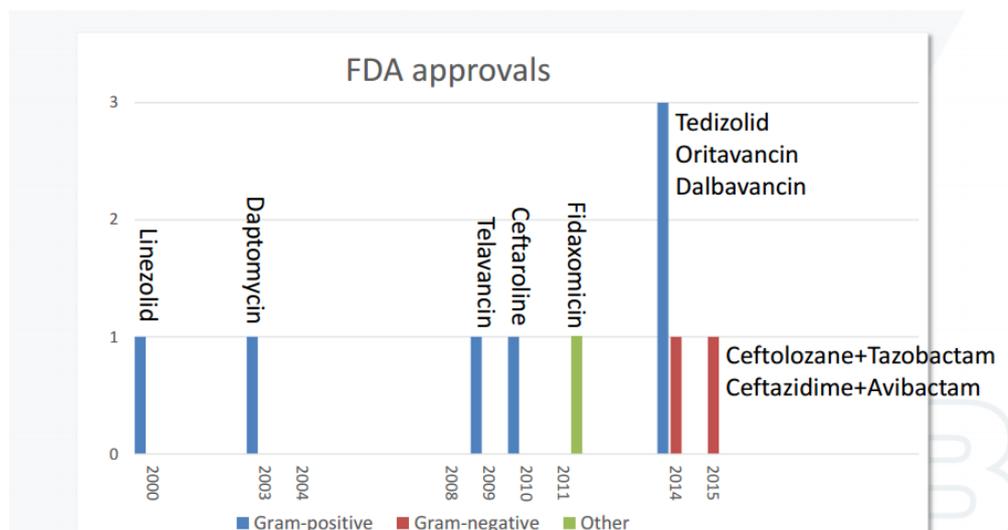


Figure 23 : les dernières nouveautés thérapeutiques approuvées par la FDA. Source : J. Boyer et al (53)

Jusqu'alors, il y avait une lutte entre l'apparition de nouveaux antibiotiques efficaces et l'apparition des résistances, gagné par le rythme soutenu d'apparition de nouvelles molécules. Nous n'étions donc pas au même niveau de préoccupation vis-à-vis des résistances que ce soit pour les industriels et le grand public, qu'aujourd'hui où la tendance est inversée. En effet, nous venons de le voir, moins d'antibiotiques ont été découverts ces quarante dernières années, laissant le champ ouvert au développement des résistances. Aujourd'hui, il s'agit d'un sujet inquiétant car à chaque traitement existe une résistance.(53)

### ***b) Le problème principal : trouver des innovations :***

Passé l'âge d'or des antibiotiques c'est-à-dire passé 1970, les découvertes diminuent et l'approche principale qui est alors donnée pour lutter contre l'apparition des résistances est la modification des antibiotiques existant, en d'autre mot, on va partir de ce que l'on connaît pour effectuer des modifications de structures des différents antibiotiques déjà connus, pour trouver de nouveaux antibiotiques. (54)

En réalité même ce qu'on pense être nouveau s'avère en fait venir d'anciennes classes chimiques découvertes précédemment. En effet, les dernières molécules mises sur le marché considérées comme de nouvelles classes d'antibiotiques, linezolid (2000) et daptomycine (2003) notamment, ont été trouvées à partir de classe chimique qu'on connaît respectivement depuis 1978 et 1987. On considère en fait qu'aucune nouvelle classe d'antibiotiques n'a été trouvée depuis 1987.

La plupart des antibiotiques découverts durant l'âge d'or proviennent à l'origine du screening d'actinomycètes du sol. Ce sont ces champignons qui ont permis de découvrir des molécules à activité anti bactérienne sur lesquelles on a réussi à fabriquer nos propres antibiotiques. Petit à petit cette méthode de recherche est abandonnée laissant place dans les années 90 à un nouveau modèle de recherche. On a alors développé des plates-formes de criblage moléculaire permettant de tester des composés synthétiques émanant des librairies de molécules. On a testé ces composés en réalisant un criblage sur des cibles définies (exemple de cible, les protéines liant les pénicillines) tout en rationalisant le design des molécules (on essaie par exemple de respecter la règle des 5 de Lipinski pour concevoir des molécules qui vont savoir pénétrer la bactérie). Ce changement de méthodologie de recherche n'a pas réussi à fournir de nouveaux antibiotiques, il s'agit d'un véritable échec, preuve qu'il n'est pas simple de concevoir un antibiotique. La recherche et le développement d'antibiotiques est en déclin et la plus part des « Big Pharma » ont quitté ce champs de recherche.(38)

### ***c) Autres causes :***

Les industries du médicament vont également délaisser la recherche de nouveaux antibiotiques avec l'arrivée de nouvelles menaces infectieuses comme le SIDA (découvert en 1983). En effet, à l'époque tout était à faire pour lutter contre le SIDA et sa propagation, il a fallu se lancer dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments efficaces pour des personnes dont l'espérance de vie était réduite par cette maladie.

Il est d'ailleurs à noter que la recherche sur le SIDA et ses thérapies ont été mise en place dans un temps record avec pour conséquence la mise rapide sur le marché des traitements. Ainsi beaucoup d'agents ont été développés dont les antirétroviraux et les thérapies combinées sauvant la vie de beaucoup de personnes. Aujourd'hui l'espérance de vie d'un patient sidéen est considérée comme identique à celle d'un patient sain si bien sûr son traitement qui est un traitement à vie est bien respecté.(2)

Ces découvertes et succès thérapeutiques vont avoir une conséquence sur les industries pharmaceutiques qui fixent leur budget de recherche et développement par secteur thérapeutique or le secteur anti infectieux concerne aussi bien les traitements contre le sida que les antibiotiques. Ainsi dans la plus part des industries ayant une division sur les maladies infectieuses, les investissements se sont notamment portés sur la recherche de nouveaux anti rétroviraux au dépend des antibiotiques.(55)

En parallèle, le développement des résistances lui ne s'arrête pas et sans nouveauté, une impasse thérapeutique commence à se dessiner.

Il faut aussi comprendre les « Big Pharma » qui connaissent les coûts qu'engendrent la recherche et le développement de nouvelles molécules. Les tests de phase III c'est-à-dire, le test du médicament à grande échelle sur un échantillon de la population pour une indication donnée, coute en moyenne aux Etats Unis 70 millions de dollars, un investissement soutenu par l'état américain certes mais loin de couvrir l'intégralité des frais dépensés. De plus, même si une nouvelle molécule anti infectieuse arrive sur le marché, elle ne sera utilisée que sur un temps limité (le temps de traiter l'infection), donc moins rentable qu'un anti hypertenseur par exemple utilisé sur du long terme. Se lancer dans une telle recherche c'est aussi accepter le fait de voir apparaitre des résistances plus ou moins rapidement après la mise sur le marché. C'est donc créer un antibiotique qui sera potentiellement inutilisable quelques années après. Il s'agit donc d'un problème complexe, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont risqués surtout si ces derniers ne sont pas viables et rentables financièrement c'est-à-dire sans retour sur investissement.

## **F. Responsabilité du monde animalier :**

Les zoonoses sont des maladies ou infections transmissibles entre animaux et humains. Il existe trois modes de contaminations connus :

- Directement via le contact des animaux
- Indirectement via une exposition environnementale
- Par l'ingestion d'aliments contaminés.

Selon le type de maladie transmis, la sévérité des symptômes peut varier vers une maladie bénigne ou au contraire vers un état pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les bactéries des zoonoses qui sont résistantes à un antibiotique sont donc au centre des préoccupations puisqu'elles peuvent compromettre l'efficacité des traitements utilisés pour les infections humaines.

De plus il est à noter que la plus part des antibiotiques utilisés pour les animaux sont les mêmes utilisés dans la médecine humaine augmentant le risque d'émergence et de propagation de bactéries résistantes.(56)

Les antibiotiques chez les animaux sont utilisés à deux fins : tout d'abord à l'usage vétérinaire, afin de traiter des maladies ou les prévenir mais également en tant que facteur de croissance dans les élevages intensifs (ce qui permet d'optimiser au maximum le développement des animaux servant à l'alimentation humaine). Ces antibiotiques utilisés en tant que facteur de croissance leur sont fournis dans leur alimentation à des doses inférieures à celles utilisées pour traiter une infection. La flore bactérienne vivant dans les intestins des animaux peut alors devenir résistante, favorisée par cette faible concentration en antibiotique, les animaux deviennent alors de véritables acteurs de la dissémination.(57)

En 2015, les 3 agences EFSA, ECDC et EMA ont publié un rapport commun qui conclut que l'utilisation de certains antibiotiques chez l'Homme et l'animal est associée à l'apparition de résistance à ces antibiotiques. (58)

Par ailleurs, grâce aux données collectées en 2011 et 2012 pour faire cette étude, on s'aperçoit que les quantités d'antibiotiques utilisés chez les animaux dépassent la consommation humaine. En 2012 par exemple, la consommation globale moyenne en antibiotique était de 116.4 mg/kg chez les humains contre 144 mg/kg chez les animaux. Il s'agit bien sûr d'une moyenne, selon les pays certains en utilisent moins et d'autres bien plus.

Bien qu'on constate une relation entre l'apparition d'une bactérie résistante chez l'animal et chez l'homme, il est actuellement difficile d'expliquer avec certitude le mécanisme de transmission, la résistance aux antibiotiques étant un phénomène complexe.

*Escherichia coli* est un bon exemple de bactérie qui peut être retrouvée dans l'alimentation et responsable d'infection. C'est ce qu'il s'est passé entre le 14 juin et le 1<sup>er</sup> juillet 2011 à Lille où neuf enfants allant de 1 an à 8 ans ont été signalés par le CHRU avec une souche particulière : *E. Coli* O157 :H7 responsable de syndrome hémolytique urémique. Le SHU est une complication grave d'un épisode de diarrhée souvent sanglante, pouvant évoluer dans 10 % des cas vers une anémie hémolytique (destruction des globules rouges), une thrombopénie (baisse des plaquettes) et une insuffisance rénale aiguë (dysfonctionnement des reins), qui constituent les principales caractéristiques du SHU.(59)

Pour revenir à ce qu'il s'est passé à Lille, le point commun de ces enfants est qu'ils avaient tous consommé des steaks hachés congelés les jours précédant l'apparition des symptômes. Les steaks contenaient des colonies de *E. coli* productrices de shigatoxines, ce sont les variétés : STEC pour *Escherichia Coli* produisant des Shiga-Toxines ou VTEC pour *Escherichia Coli* produisant des Vero-Toxines.(60)

Ce type d'infection contamine entre 70 et 100 personnes chaque année en France et reste néanmoins assez isolé.

Un autre exemple, le SARM que l'on a retrouvé dans l'intestin du porc nourri pour l'élevage intensif. Nous pouvons nous contaminer en mangeant le porc, via les cultures et l'environnement lors de la projection de fertilisant comme le fumier ou encore via les eaux contaminées qui servent à l'irrigation des cultures. Entre autre, si le cochon est au contact avec d'autres espèces d'animaux, il peut y avoir une transmission de la bactérie.

Dans le dernier rapport sur les résistances aux antibiotiques pour les bactéries zoonotiques en Europe, les Scientifiques ont fait un constat alarmant concernant la résistance à la ciprofloxacine (FQ) chez *Campylobacter*, une bactérie responsable de gastroentérite lorsqu'on consomme des aliments contaminés. Le problème étant que les FQ sont également très utilisés chez l'homme pour traiter des infections comme les cystites par exemple. L'arsenal thérapeutique est une fois encore réduit avec pour conséquence de plus en plus de difficultés pour traiter des infections d'origine alimentaire. *Campylobacter* occasionne plus de cas de diarrhée que sa concurrente la Salmonelle. On observe par ailleurs chez la salmonelle de plus en plus de clone multi résistant qui se propagent à travers l'Europe.(57)

### **III. Antibiotique et résistances :**

Pour comprendre la façon dont fonctionnent les antibiotiques, il est nécessaire de s'intéresser à leurs cibles, les bactéries.

Qu'est-ce qu'une bactérie, de quoi se composent-elles et comment se développent-elles ?

#### **A. Généralités sur les bactéries :**

##### **1. Définition :**

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire, c'est-à-dire un organisme de très petite taille (observable uniquement au microscope, non visible à l'œil nu) et formé d'une seule cellule.

Les bactéries sont des organismes procaryotes, c'est-à-dire qu'ils ne contiennent pas de noyau. Le matériel génétique est présent dans le cytoplasme sous forme d'un chromosome unique circulaire. Dans le cytoplasme, on trouve d'autres éléments comme les ribosomes essentiels à la fabrication de protéines ou encore des organites responsables du fonctionnement métabolique.(61)

Les bactéries se reproduisent par scissiparité : chaque division bactérienne donne naissance à deux bactéries filles identiques, un clone est en fait constitué. Elles sont capables d'échanger du matériel génétique (phénomène de conjugaison, par exemple, nous les verrons par la suite) et d'acquérir ainsi de nouveaux caractères par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons. Cet échange de « matériel de résistance » est important pour comprendre l'apparition de ces dernières chez des souches d'abord sensibles puis résistantes à un antibiotique donné.(62)

Toutes les bactéries ne sont pas néfastes au corps humain, loin de là, l'Homme est d'ailleurs colonisé par plusieurs centaines de milliards de bactérie dont le rôle est de veiller à notre protection. Dans le tube digestif par exemple, l'homme héberge quelques 100 000 milliards de micro-organismes vivants. On parle de microbiote ou flore intestinale, ce dernier est très utile à la digestion. La peau est également recouverte d'un microbiote empêchant des bactéries pathogènes de venir prendre leur place, ce qui peut conduire à une infection cutanée.(63)

L'homme a par ailleurs plus de bactéries qu'il n'a de cellules, à eux seuls les intestins contiennent  $10^{13}$  bactéries contre  $10^{12}$  cellules pour le corps humain.(64)

## 2. Leur forme structurale :

Les bactéries possèdent toutes, à de rares exceptions près (ex : le mycoplasme), une paroi protectrice rigide. Celle-ci conditionne leur forme : ronde pour les coques appelés cocci, allongée pour les bacilles, spiralée pour les spirochètes par exemple. (Figure 24)

En fonction de leur habitat, de l'organisme dans lequel elles sont implantées et de leurs interactions avec cet organisme, elles sont classées en saprophytes (présentes dans l'environnement mais n'entraînant pas d'infection), commensales (hôtes habituels du sujet normal) et opportunistes qui sont en réalité des bactéries saprophytes ou commensales mais pouvant, dans certaines conditions (exemple un sujet immunodéprimé, une hospitalisation) engendrer une infection.(65)

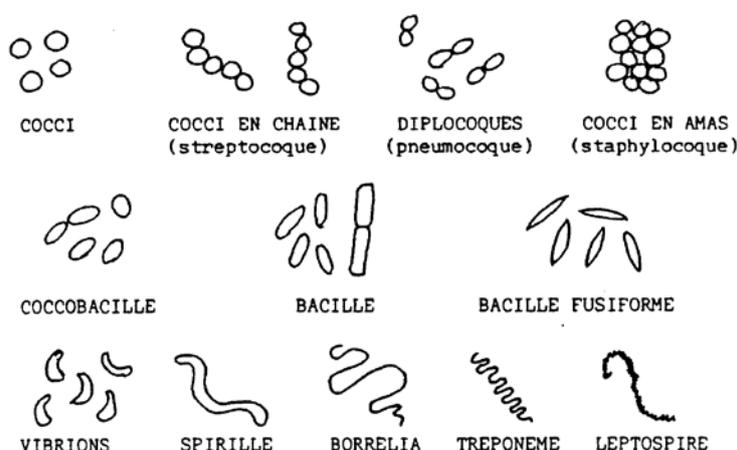


Figure 24 : représentation des différentes formes bactériennes.

## 3. Leur paroi : comparatif Gram + et Gram - :

La paroi est présente chez toutes les espèces de bactéries sauf les mycoplasmes, il s'agit de la structure la plus externe à la bactérie. Son rôle est de maintenir l'intégrité structurale de la bactérie. En effet, malgré la forte pression osmotique (5 à 20 atmosphères) qui règne à l'intérieur du cytoplasme bactérien, la bactérie n'éclate pas grâce à l'existence de cette structure rigide et de nature polymérique. Les polymères et leur mode de liaison varient selon les espèces bactériennes. Toutefois, une substance de base, spécifique des bactéries, est partout présente : c'est la muréine, appelée par extension peptidoglycane.

On peut distinguer deux grandes classes de bactéries, caractérisées par une architecture distincte de la paroi cellulaire qui les entoure. C'est à l'aide d'une coloration dite coloration de Gram (du nom du médecin qui l'a découverte) que l'on parvient à différencier ces bactéries, elles seront alors soit Gram positives ou Gram négatives. Structuellement c'est l'épaisseur du peptidoglycane qui permet ce classement : si le peptidoglycane est épais et riche, il s'agit d'une bactérie Gram +, s'il est fin et composé en majorité de lipide, nous sommes chez une bactérie Gram -. (61)

### a) Gram + :

Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents (figure 25). Tout d'abord, une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine (G) et d'acide N-acétylmuramique (M). Il y aura alternance de G et M, reliés par liaison osidique. Cette épine dorsale ne varie pas d'une espèce à l'autre. Pour relier ces structures entre elles, la paroi est constituée également d'un ensemble de chaînes latérales peptidiques identiques, composées de 4 acides aminés (L Alanine, D Glutamate, L Lysine et D Alanine) et attachées à l'acide N-acétylmuramique. En réalité il s'agit d'un pentapeptide qui perd son dernier acide aminé (D Alanine) lors de la transpeptidation. Afin de relier les pentapeptides entre eux, un ensemble de « ponts interpeptidiques » composés de 5 glycines permet la liaison.

Il s'agit d'un système tridimensionnel rigide qui forme la paroi bactérienne.

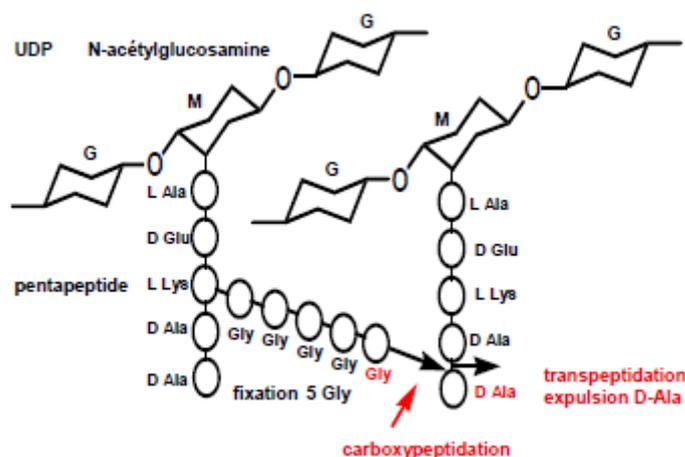


Figure 25 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

Chez les bactéries Gram +, il y a de nombreuses couches de peptidoglycane qui représentent jusqu'à 90 % des constituants de la paroi bactérienne. Celle-ci contient aussi un feutrage (10 à 50 % du poids sec de la paroi) d'acides teichoïques (polymères du glycérol ou du ribitol phosphate) associés étroitement au peptidoglycane et faisant parfois saillie à la surface de la bactérie. Certains de ces acides teichoïques, les acides lipoteichoïques, sont placés transversalement et s'enfoncent jusqu'à la membrane cytoplasmique. En général, il n'y a pas ou peu de protéines dans la paroi des bactéries à Gram positif. (66)

### Formation du peptidoglycane :

La formation du peptidoglycane se déroule en 3 étapes, les deux premières servant à synthétiser les précurseurs et la dernière à l'insertion du peptidoglycane dans la membrane.

Les précurseurs solubles du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme de la cellule au cours d'étapes qui peuvent être inhibées par différents antibiotiques comme la fosfomycine, la cyclosérine et la bacitracine.

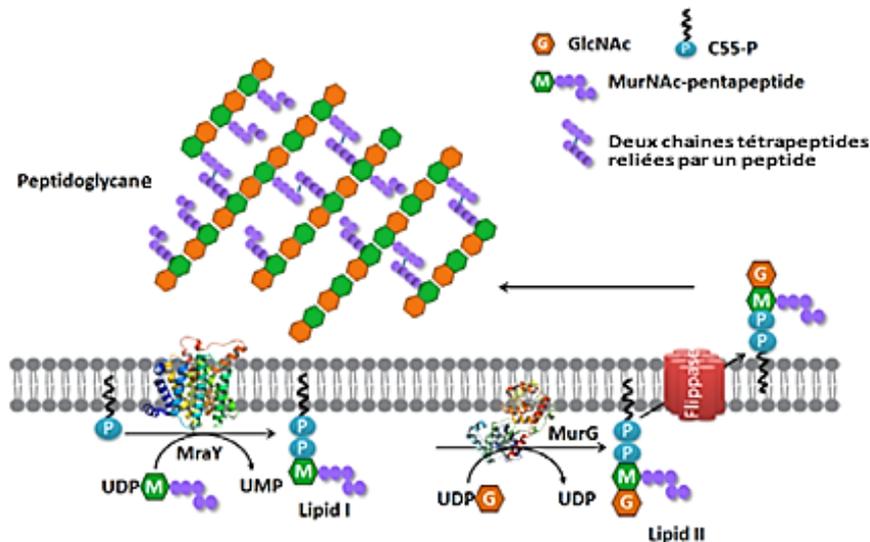


Figure 26 : étapes membranaires de la formation du peptidoglycane. Source : Yao Liu et Eefjan Breukink (67)

La première étape a lieu dans le cytoplasme et permet la formation du monomère UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide (MurNAc-pentapeptide). Différentes enzymes (les enzymes Mur pour muréine) vont catalyser différentes réactions : MurA va permettre d'ajouter un résidu PEP (phosphoénolpyruvate), MurB est une réductase qui va agir sur l'énolpyruvate pour le transformer en lactate. Les autres enzymes Mur vont servir à l'ajout séquentiel d'acides aminés, ces réactions nécessitent de l'énergie d'où la présence d'ATP (figure 27). (68)

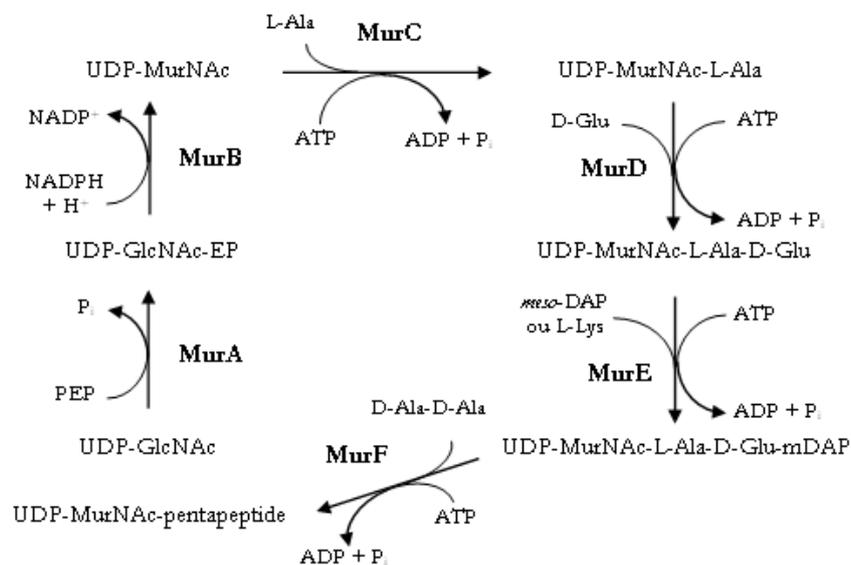


Figure 27 : étape cytoplasmique de la synthèse du peptidoglycane, action des enzymes Mur.

Le précurseur ainsi formé va être amené du cytoplasme à la membrane, il s'agit de la deuxième étape qui est menée à bien grâce aux enzymes membranaires. La réaction de transfert est catalysée par la translocase *MraY*, cette enzyme va donc déplacer le groupement phospho-MurNAc-pentapeptide de l'UDP-MurNAc-pentapeptide à l'accepteur membranaire, l'undécaprénol-phosphate, pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide I. Par la suite, la transférase *MurG* ajoute un résidu GlcNAc au lipide I pour former le GlcNAc-MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide II (figure 28). (69)

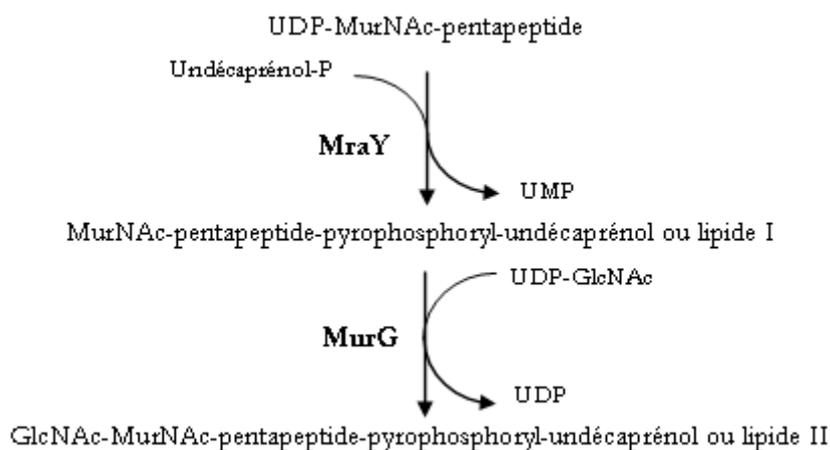


Figure 28 : étape membranaire de la synthèse du peptidoglycane.

Une fois le précurseur final synthétisé (il s'agit du disaccharide penta peptide, DSP) (figure 29), et qu'il a franchi la membrane cytoplasmique, il va s'intégrer dans le peptidoglycane. C'est dans cette dernière phase d'intégration et de maturation du peptidoglycane que vont intervenir les protéines liant les pénicillines (PLP).

Il s'agit de trois types essentiels d'enzymes situées sur la membrane cytoplasmique :

- 1) les transglycosylases qui vont permettre la formation de longues chaînes de peptidoglycane linéaire à partir des DSP. Elles sont insensibles à l'action des bêta-lactamines ;
- 2) les transpeptidases qui permettent, après la rupture du D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide, l'établissement d'un pont interpeptidique par formation d'une liaison entre le résidu « D-alanine » restant et l'acide aminé (généralement le 3e) d'un autre pentapeptide. Cela permet l'accrochage des chaînes linéaires de peptidoglycane au peptidoglycane préexistant ;
- 3) les carboxypeptidases qui scindent aussi les liaisons D-alanyl-D-alanine sans permettre la liaison interpeptidique.

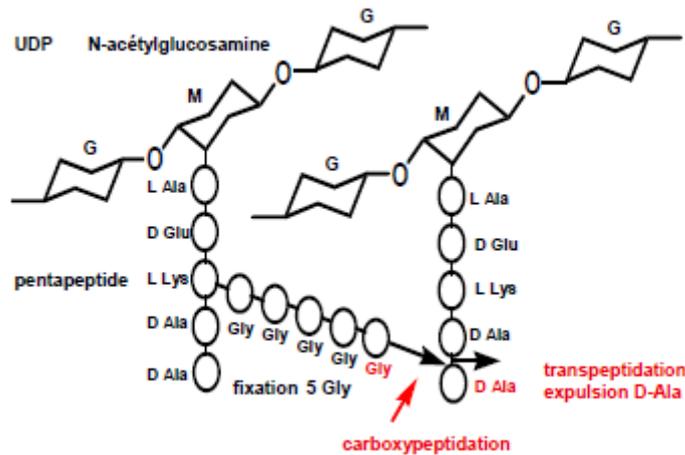


Figure 29 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne

L'activité conjuguée des transpeptidases et carboxypeptidases va aboutir à la formation d'un réseau plus ou moins serré dans le peptidoglycane.(70)

Les transpeptidases et les carboxypeptidases sont les cibles des bêta-lactamines parce qu'il existe une analogie structurale entre les bêta-lactamines et le substrat naturel de ces enzymes (le D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide)(71)

### b) Gram – :

Chez les bactéries à Gram négatif, il n'y a qu'une seule ou au plus deux couches de peptidoglycane qui ne représente que 5 à 20 % des constituants de la paroi bactérienne. Mais des polymères situés en dehors du peptidoglycane viennent compléter la paroi, ce sont les lipoprotéines formant une « membrane externe » qui contient du lipopolysaccharide (LPS). Les lipoprotéines sont le lien entre le peptidoglycane et la « membrane externe », elles ont en effet dans leur structure un polymère de 15 acides aminés qui forme une liaison peptidique avec le térapeptide des chaînes latérales du peptidoglycane.(61)

La « membrane externe » est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle les phospholipides de la couche la plus externe peuvent être remplacés par des molécules de lipopolysaccharide. Au sein de cette « membrane externe », se trouvent associées 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 ( $\beta$ -lactamines, tétracyclines, quinolones...).(72)

Sur le plan immunologique, le 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. Sur le plan physiopathologique, le LPS, extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif.

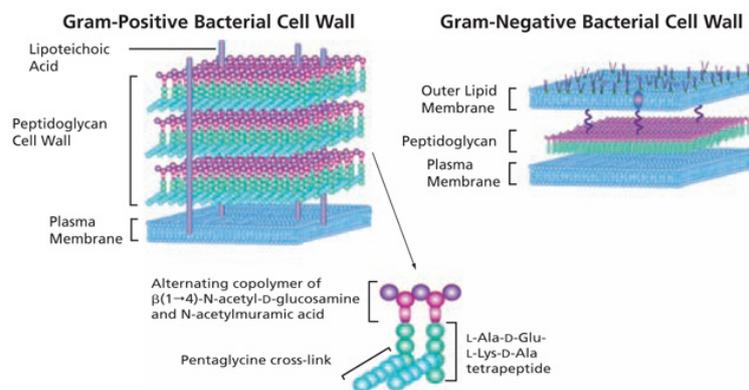


Figure 30 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie Gram + (à gauche) et d'une bactérie Gram – (à droite).

### c) *Impact sur la diffusion des antibiotiques :*

La paroi des bactéries à Gram + est relativement perméable à la plupart des antibiotiques. Ils diffusent librement à travers le peptidoglycane bactérien pour aller jouer leur rôle antibactérien.

En revanche, c'est beaucoup plus compliqué pour un antibiotique de pénétrer une bactérie Gram – en raison de la membrane extérieure lipidique. Cette structure varie d'une espèce à l'autre ce qui explique la variabilité de l'effet antibiotique selon la bactérie traitée. Néanmoins il existe un autre système de passage que sont les porines (protéines formant un canal) par lequel les molécules hydrophiles vont pouvoir circuler, c'est le cas par exemple des pénicillines. Chez les bactéries à Gram négatif, la perte ou la diminution de l'expression des porines limite l'entrée de certaines bêta-lactamines dans l'espace périplasmique et donc l'accès à la membrane interne où sont situées les PLP. Cette diminution de la perméabilité contribue au développement de résistance aux bêta-lactamines, d'autant plus si elle est associée à d'autres mécanismes de résistance.(73)

Selon les caractéristiques moléculaires de l'antibiotique comme sa taille, sa solubilité ou encore sa charge électrique, celui-ci traversera plus ou moins facilement la membrane extérieure.

La traversée de la membrane cytoplasmique peut alors se faire par simple diffusion passive ou l'antibiotique peut également emprunter un système actif de transport bactérien, consommant de l'énergie. Les aminosides utilisent cette dernière technique en se fixant à une protéine associée à une chaîne transporteur d'électron naturellement absente chez les bactéries anaérobies, qui sont toutes résistantes aux aminosides. C'est sans doute par un mécanisme comparable que l'on peut expliquer la résistance des streptocoques et donc du pneumocoque, aux aminosides. De plus, certaines bactéries ont développé un mécanisme de résistance leur permettant de faire varier la composition de la membrane externe, ce qui va empêcher la gentamycine de pénétrer la cellule bactérienne par exemple.(74)

#### **4. Le cytoplasme :**

La structure du cytoplasme bactérien est beaucoup plus simple que celle du cytoplasme des cellules eucaryotes. Le cytoplasme ne contient en effet pas de mitochondries : les enzymes transporteurs d'électrons sont localisés dans la membrane cytoplasmique. En revanche, il est particulièrement riche en ARN solubles (ARN messager et de transfert) et surtout en ARN particulaire ou ribosomal.(61)

On trouve environ 15000 ribosomes par bactérie, soit 40 % du poids sec de la bactérie et 90 % de l'ensemble de l'ARN. Les ribosomes sont la cible d'action de nombreux antibiotiques : aminosides, cyclines, macrolides (voir tableau page suivante)... Ils sont constitués de protéines ribosomales et d'ARN (ARNr16S, ARNr23S et ARNr5S). Ils sont classiquement divisés en 2 sous-unités : la sous-unité 30S contient de l'ARNr16S et est la cible des aminosides et des cyclines ; la sous-unité 50S est constituée d'ARNr23S et est la cible des macrolides et apparentés. (75)

L'ensemble des constituants cytoplasmiques sont placés dans un gel colloïdal, qui contient 80 % d'eau et des substances organiques et minérales, à une pression interne considérable (5 à 20 atmosphères).

#### **5. Le matériel génétique de la bactérie :**

##### ***a) L'ADN de l'appareil nucléaire :***

Comme tous les protistes procaryotes, les bactéries possèdent un appareil nucléaire constitué d'acide desoxyribonucléique (ADN) qui est le support de l'information génétique. (76)

L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire. Cette double hélice est pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme grâce à l'action des topoisomérases (au nombre de 4 chez les bactéries). L'ADN chromosomique représente 80% de l'appareil nucléaire. Il reste donc 10 % d'acide ribonucléique ou ARN (rôle de structuration) et 10 % de protéines représentées par les ADN polymérases qui copient les doubles brins d'ADN, les topoisomérases, des ADN gyrases, qui les déroulent pour permettre l'action des polymérases, et des ARN polymérases qui assurent la synthèse des divers ARN. Les constituants de l'appareil nucléaire sont la cible d'action de plusieurs antibiotiques : les quinolones inhibent les topoisomérases et les rifamycines inhibent les ARN polymérases, tandis que les nitromidazolés entraînent la fragmentation de l'ADN chez les anaérobies stricts.(77)

## 6. L'ADN extra chromosomique :

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), extra-chromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides, ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie dans les conditions habituelles de croissance. Ils se répliquent indépendamment et en général plus rapidement que le chromosome bactérien. On les détecte lorsque les gènes qu'ils transportent confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés. (72)

### a) Les plasmides :

Ce sont des molécules d'ADN bicaténaire, généralement circulaires et cytoplasmiques, de petite taille (5 à 4000 fois plus petit que le chromosome), se répliquant d'une manière autonome et non indispensable au métabolisme normal de la cellule-hôte autrement dit à sa vie (voir figure 31).

Leur intégration dans le chromosome d'une bactérie est possible par recombinaison homologue, on parle alors d'épisomes : les caractères portés par le plasmide deviennent chromosomiques pour cette bactérie qui les transmettra à sa descendance (ex. *Klebsiella pneumoniae* :  $\beta$ -lactamase "SHV1").

Les plasmides portent des gènes qui codent pour leur propre réplication, donc contrairement aux chromosomes (origine de réplication spécifique), l'expression du plasmide est autonome. Il peut y avoir accumulation de plasmides et amplification des caractères (résistance). Les plasmides confèrent aux bactéries de nombreux caractères génétiques, ils représentent un élément essentiel d'adaptation bactérienne.

Les plasmides ont 4 grandes propriétés, tout d'abord, la notion d'incompatibilité, deux plasmides proches structurellement ne peuvent coexister dans une même bactérie. Le transfert du plasmide dépend du facteur de transfert RTF. Ce dernier est inconstant, on ne le trouve pas chez toutes les bactéries et d'ailleurs il existe également des plasmides non transférables dit non conjugatifs. Le plasmide possède aussi un autre facteur, le facteur F qui est nécessaire à la conjugaison entre deux bactéries et au transfert de gènes de l'une à l'autre après contact entre la bactérie mâle F+ et la bactérie femelle F-. Ce sont les fimbriae (ou pili sexuels qui autorise l'arrimage de deux bactéries) qui permettent le contact. Finalement, les plasmides sont porteurs des caractères de résistance aux antibiotiques. Sur le plasmide, on peut alors trouver un gène (ou plusieurs) codant pour un caractère de résistance (ou plusieurs) à un antibiotique. (78)

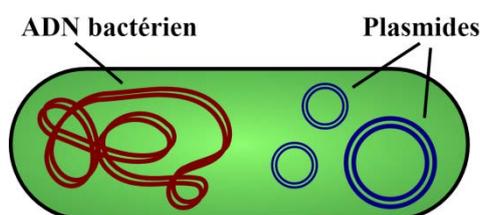


Figure 31 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne. Source : futura sciences (79)

Voici quelques exemples :

En 1959 au Japon, une épidémie de *Shigella* antérieurement sensible aux traitements de l'époque, est devenue multi résistante, porteuse d'un plasmide codant pour la résistance à plusieurs antibiotiques (ce plasmide provenait d'*E. coli*).

Autre exemple : chez les staphylocoques, on trouve fréquemment un plasmide de résistance portant un gène (ou plusieurs) qui code pour la production d'une pénicillinase qui inactive la pénicilline G et les pénicillines du groupe A (ampicilline) ce qui rend la bactérie résistante à ces pénicillines (idem chez *E. coli*, gonocoque,...). Il s'agit d'un exemple de résistance plasmidique acquise puisqu'en effet, il y a eu transmission horizontale épidémique d'un plasmide provenant initialement d'une bactérie X vers une bactérie Y.

Il existe d'autres mécanismes d'acquisition de gène de résistance, mais il faut savoir que 90% des résistances aux antibiotiques sont portées par ces plasmides.(80)

### b) A côté des plasmides, il y a les transposons :

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 nucléotidique. Les gènes qui s'ajoutent de cette manière sont dits transposables et s'organisent en structures appelées transposons (Tn) 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.(81)

Le transposon (figure 32) est constitué d'un fragment d'ADN limité de part et d'autre par des séquences répétitives inversées (IR) appartenant à des séquences d'insertion (IS). Les séquences d'insertion portent les gènes nécessaires à la transposition (transposase, éléments régulateurs de la transposition) et le fragment central porte les marqueurs spécifiques (exemple : gènes de résistance aux antibiotiques).(82)

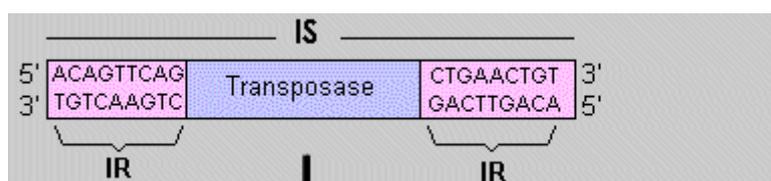


Figure 32 : Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion.  
Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons (82)

Les transposons entraînent l'inactivation du gène dans lequel ils s'insèrent (et souvent de ceux situés en aval) ce qui entraîne une mutagenèse dirigée. Ils codent pour leur propre transposition via une transposase, pour le transposon Tn3 trouvé à l'origine chez *Salmonella typhimurium* (figure 33), il s'agit de la transposase « tnpA ». Dans les transposons, il y a une zone pour un répresseur qui régule la transposition et limite la létalité et pour une résolvasse qui permet leur excision d'un réplicon.(83)

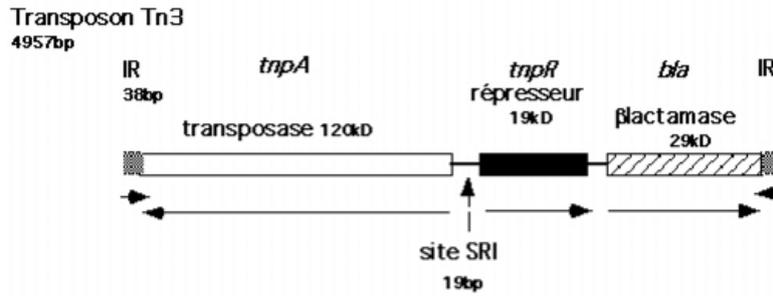


Figure 33 : Structure du transposon Tn3 portant le gène « bla » qui fournit une β-lactamase responsable de résistance à l'ampicilline. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons (82)

### c) Les intégrons :

Il existe également une dernière forme d'ADN libre conférant les résistances, ce sont les intégrons. Ce sont des éléments génétiques impliqués dans la dissémination en bloc d'un ou plusieurs gènes de résistance aux ATB sous forme de "cassettes" s'insérant par recombinaison homologue sur un site spécifique (c'est ce qui les différencie des transposons).(84)

Ainsi les intégrons peuvent s'insérer dans des transposons, des plasmides ou directement dans le chromosome bactérien grâce à des séquences présentes à leurs extrémités que l'on retrouve fréquemment dans les gènes de résistance aux antibiotiques (il y a accumulation de caractères de résistance souvent à plusieurs familles d'antibiotiques différentes). Il existe 3 classes d'intégrons (figure 34) qui comme les transposons codent pour leur intégration via une intégrase.(85)

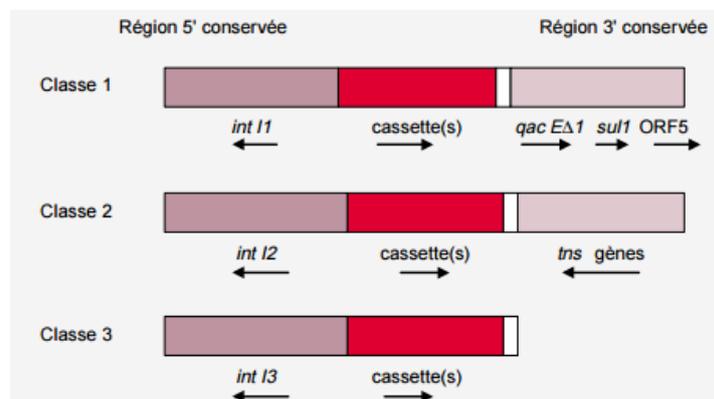


Figure 34 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Les flèches indiquent le sens de la transcription. Le rectangle en aval de la cassette représente le site de recombinaison attC. La région 5' conservée contient le gène int codant pour une intégrase. La région 3' conservée est différente selon les intégrons. Les intégrons de classe 1 contiennent 3 cadres de lecture ouverts : qacEΔ1, sul1 et ORF5. Les intégrons de classe 2 contiennent les gènes tns codant pour des fonctions de transposition. La région 3' des intégrons de classe 3 n'a pas été décrite. Source : Ploy et al (85)

Les cassettes ont des tailles et des fonctions très variables mais possèdent une organisation commune. Une cassette est constituée d'un gène adjacent à un site spécifique de recombinaison attC reconnu par l'intégrase. Deux séquences inversées répétées de 7 paires de bases sont constamment retrouvées aux deux extrémités de chaque site attC et désignées core et core inverse. (86)

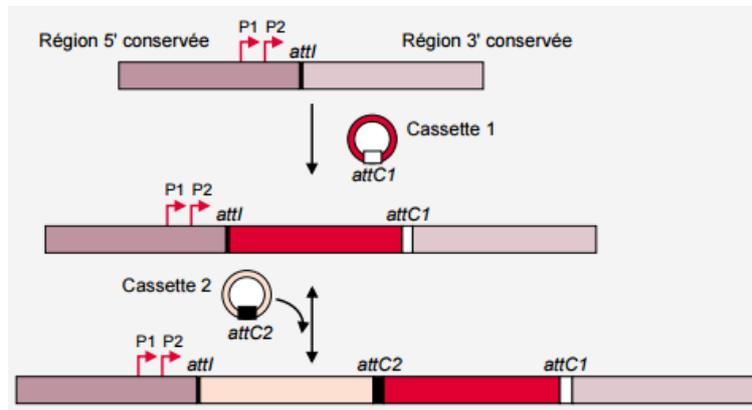


Figure 35 : Intégration des cassettes dans un intégron. L'intégration des cassettes 1 puis 2 se fait préférentiellement au niveau du site de recombinaison *attI* situé dans la région 5' conservée de l'intégron. Différentes cassettes peuvent être intégrées, chacune possédant un site *attC* unique. L'expression des cassettes se fait à partir d'un promoteur commun P1-P2 situé également dans la région 5' conservée de l'intégron. Source : Ploy et al (84)

On trouve aux deux extrémités de chaque site *attC* deux séquences inversées et répétées de 7 paires de bases désignées le *core* et *core inverse*. Le *core* de séquence consensus GTTRRRY (R, purine ; Y, pyrimidine) est localisé à l'extrémité droite du site *attC* et le *core inverse* de séquence complémentaire RYYAAC à l'extrémité gauche. Les premiers sites *attC* décrits avaient une taille de 59 pb, ce qui explique leur désignation dans différentes publications par « élément 59-pb », terminologie désormais obsolète puisqu'on a découvert des sites *attC*.

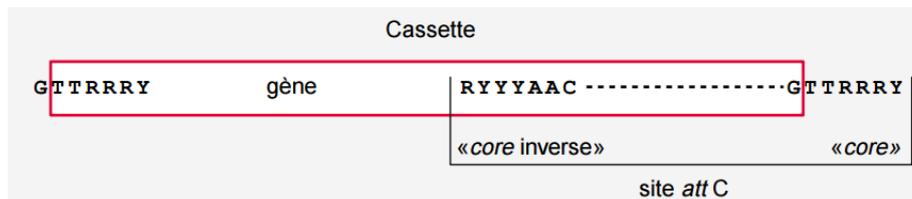


Figure 36 : Structure d'une cassette. Une cassette contient un gène flanqué à son extrémité 3' du site de recombinaison *attC* excepté les 6 dernières paires de bases. Le site *attC* est flanqué à ces deux extrémités de séquences inversées et répétées, le *core* et le *core inverse*. Source : Ploy et al (84)

Il existe une grande variété de sites *attC*. Certains, dont la séquence est très conservée, sont associés à des gènes de résistance très différents, alors que certains gènes apparentés sont associés à des sites *attC* hétérologues. La pression de sélection antibiotique peut favoriser des réarrangements de cassettes afin de permettre le positionnement d'une cassette faiblement exprimée à une localisation plus proche du promoteur. En ce qui concerne les résistances aux antibiotiques, plus de 60 cassettes ont été décrites (figure 34).

Intégrons de classe 1	Intégrons de classe 2	Intégrons de classe 3
Résistance aux $\beta$ -lactamines : <b><math>\beta</math>-lactamases classes A, C, D</b> <b><math>\beta</math>-lactamases classe B</b> Résistance aux aminosides : <b>6' – acétyltransférases</b> <b>3 – acétyltransférases</b> <b>2'' – adénylyltransférases</b> <b>3'' – adénylyltransférases</b> Résistance au chloramphénicol : <b>acétyltransférases</b> <b>Mécanisme non enzymatique</b> Résistance au triméthoprime : <b>Dihydrofolate réductases classes A et B</b> Résistance à la rifampicine : <b>ADN-ribosyl transférase</b> Résistance à l'érythromycine : <b>Erythromycine estérase</b> Résistance aux ammoniums quaternaires	<b>Résistance aux aminosides :</b> 3'' – adénylyltransférases  <b>Résistance à la streptomycine :</b> Acétyltransférase  <b>Résistance au triméthoprime :</b> Dihydrofolate réductases classes A et B	<b>Résistance aux <math>\beta</math>-lactamines :</b> $\beta$ -lactamases classe B  <b>Résistance aux aminosides :</b> 6' - acétyltransférases

Figure 37 : exemples d'intégrons porteurs de résistance. Source : Ploy, Génétique bactérienne (86)

Après ces généralités sur les bactéries, nous allons maintenant étudier les mécanismes conduisant à la résistance aux antibiotiques ainsi que la transmission de ces résistances.

## B. Les antibiotiques :

### 1. Définition d'un Antibiotique :

Un antibiotique se définit comme une substance, d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par les bactéries.

Les antibiotiques présentent deux grands modes de fonctionnement. Certains attaquent le peptidoglycane de la paroi bactérienne ce qui cause une déstabilisation de la bactérie et entraîne sa mort. Il s'agit de l'action bactéricide, autrement dit qui tue les bactéries.

D'autres agissent sur le système protéique de la bactérie : en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien entraînant une inhibition de la synthèse protéique. La bactérie ne meurt pas mais ne peut plus se développer ni se multiplier, on parle de bactériostatisme. L'antibiotique est donc capable d'inhiber la multiplication des bactéries sans les tuer.

L'effet bactériostatique d'un antibiotique comme l'effet bactéricide est déterminé par la mesure de sa concentration minimale inhibitrice (C.M.I.), c'est-à-dire la plus petite concentration de l'antibiotique considéré requise pour inhiber in vitro la croissance d'une souche bactérienne. On mesure cette CMI mesurant les diamètres de diffusion de disque imbibé d'une concentration connue en antibiotique sur une boîte à pétri contenant la bactérie à tester. A chaque antibiotique sa CMI. (87)

## 2. Différents mécanismes d'action :

Concernant les antibiotiques actuels, trois grands mécanismes d'action sont recensés.

### a) Action sur la paroi membranaire :

#### Mode d'action :

Ce sont des antibiotiques qui agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.

Les  $\beta$ -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en bloquant la formation des ponts interpeptidiques via une interaction avec les protéines liant les pénicillines ou PLP.(88)

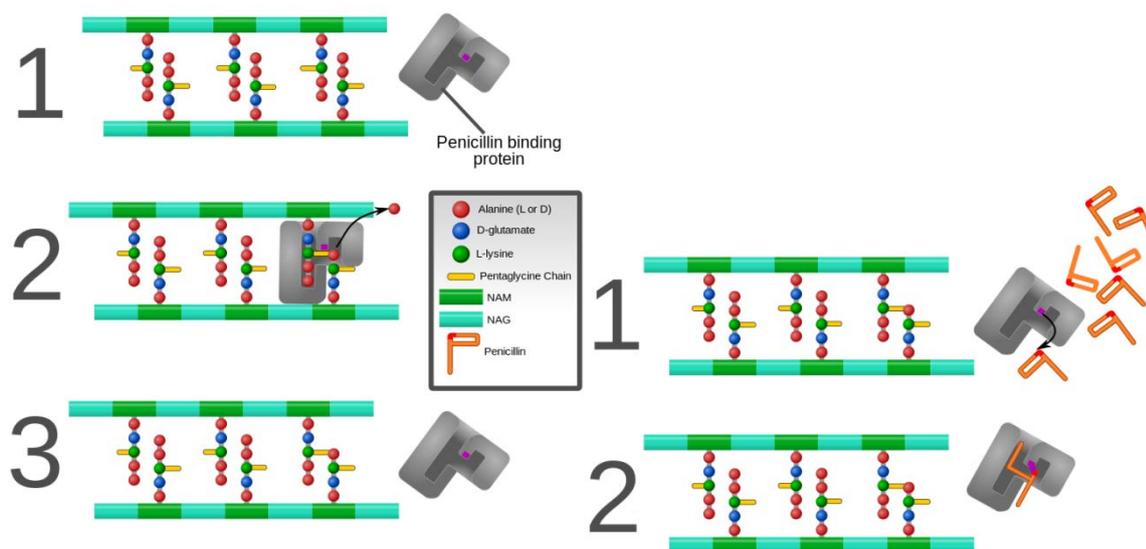


Figure 38 : action de la pénicilline sur la synthèse de la paroi bactérienne. A gauche : action normale des protéines liant les pénicillines, 1 : la paroi est constituée d'unité de N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique, 2 : les protéines liant les pénicillines vont attacher les chaînes entre elles (comme expliqué précédemment), 3 : les PLP se retire pour recommencer ailleurs dans la paroi. A droite : En présence de pénicilline, 1 : il y a formation d'une liaison covalente irréversible avec les PLP sur leur site actif, 2 : les PLP ne peuvent jouer leur rôle de synthèse de la paroi bactérienne. Source : libre de droit.

Les antibiotiques ayant ce mode d'action présentent une analogie de structure (ce sont des molécules cycliques) avec les précurseurs du peptidoglycane (dipeptide terminal D-Ala-D-Ala). Elles se fixent sur le site actif des PLP sur le mode d'un substrat suicide conduisant à l'arrêt de synthèse du peptidoglycane. Par la suite la bactérie va produire des autolysines conduisant à l'effet bactéricide de ces molécules. La bactérie n'est plus capable de maintenir une paroi rigide et va alors mourir.

#### Les antibiotiques concernés :

Les pénicillines, les céphalosporines, la fosfomycine, les glycopeptides, les carbapénèmes et le monobactam agissent sur la synthèse du peptidoglycane.(89)

### Les mécanismes de résistances existant :

Il s'agit d'une résistance qui peut être naturelle (intégrée dans le chromosome) ou acquise selon les bactéries (via des mutations ou par le biais des éléments génétiques dont nous avons parlé précédemment : les plasmides, intégrons et transposons).

Lorsqu'il y a résistance, quel que soit l'origine, celle-ci résulte de plusieurs mécanismes :

- Production d'enzyme inactivatrice :

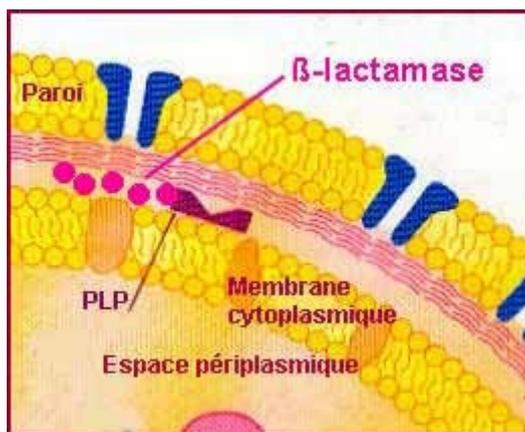


Figure 39 : Représentation d'une  $\beta$ -lactamase dans l'espace périplasmique.

Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes(90)

### les $\beta$ -lactamases :

Ces enzymes catalysent l'hydrolyse de la liaison  $\beta$ -lactame de l'antibiotique produisant des molécules sans activité sur la bactérie. Il s'agit du principal mécanisme de résistance des Gram -. Chez les Gram +, il concerne une bactérie principalement : *Staphylococcus aureus*.

Parmi ces enzymes on trouve en premier lieu les pénicillines. Elles hydrolysent les pénicillines comme leur nom le sous-entend. Il existe différents types de pénicillinase pouvant être spécifiques ou non d'une espèce bactérienne. (91)

Ces enzymes peuvent être présentes de façon constitutive, c'est-à-dire que l'enzyme est fabriquée par la bactérie via sa génétique, elles sont alors exprimées de façon continue par l'espèce. Elles peuvent être également constitutives c'est-à-dire que ces enzymes ne sont secrétées que si l'antibiotique est présent.

Très souvent ce type de résistance est porté par un plasmide, c'est le cas du plasmide TEM-1 portant le gène  $bla_{TEM-1}$  codant pour une  $\beta$ -lactamase qu'on retrouve dans beaucoup d'espèces : entérobactéries, *Haemophilus*, *Neisseria* et *Pseudomonas* par exemple. Chez *E. coli*, ce plasmide est responsable de 90% des résistances à l'ampicilline.(92)

Face à cette  $\beta$ -lactamase, les chercheurs ont mis au point des inhibiteurs dont nous avons parlé déjà qui permettent de récupérer l'action d'antibiotique dégradé par l'enzyme.

### Les céphalosporinases :

Ce sont des enzymes qui inhibent l'action des céphalosporines mais aussi des pénicillines (sauf les carboxy-pénicillines et les acyluréido-pénicillines). Les inhibiteurs utilisés précédemment ne sont pas actifs sur ces enzymes. On les retrouve principalement dans les bactéries Gram – et sont très souvent retrouvés dans les chromosomes de ces bactéries. Il existe néanmoins quelques céphalosporinases synthétisée à l'aide de plasmide. On trouve par exemple sur le chromosome de la plus part des entérobactéries (*Enterobacter spp*), la présence du gène AmpC codant pour une céphalosporinase. Chez *E. coli* ou *K. pneumoniae*, le gène AmpC est apporté par un plasmide.(93)

Tout comme les pénicillinases, la synthèse de céphalosporinases peut être induite par la présence d'un antibiotique. Si une céphalosporine est en présence de bactéries avec des céphalosporinases, l'antibiotique va inhiber un répresseur régulant la synthèse de l'enzyme. Ainsi la synthèse de céphalosporinase est augmentée en cas de présence de l'antibiotique.

Chez d'autres espèces bactérienne comme le *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* ou *Enterobacter*, le gène codant pour le répresseur est muté, le rendant inactif, il y a ainsi surproduction de céphalosporinase indépendamment de la présence ou l'absence de l'antibiotique.

### Les $\beta$ -lactamases à spectre étendu : BLSE :

Les BLSE sont plus communes que les céphalosporinases plus rares. Elles sont rencontrées notamment chez *Klebsiella pneumoniae* mais aussi chez les entérobactéries, ce sont des enzymes capables de lyser aussi bien les pénicillines que les céphalosporines y compris les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Ces BLSE sont de type pénicillinase et sont de ce fait bloquées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase comme l'acide clavulanique.

Les gènes codant pour ce type d'enzyme est présent dans des plasmides, cette résistance est donc transférable. Il s'agit en fait d'une mutation du gène codant pour les enzymes types TEM ou SHV. On trouve par exemple très fréquemment parmi les BLSE, la classe CTX-M (CTX car originellement connu pour sa résistance au cefotaxime). (94)

- Modification de la cible PLP :

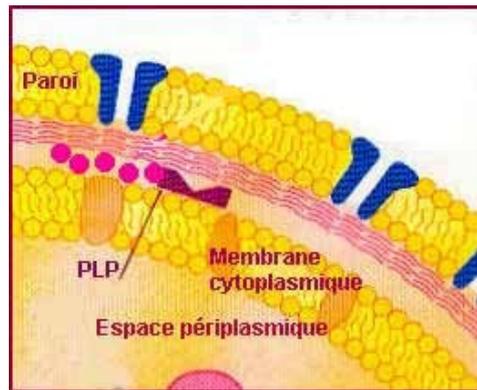


Figure 40 : Représentation de la protéine liant les pénicillines (PLP) dans l'espace périplasmique.  
 Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

Cette fois ci, c'est l'inverse, on retrouve plus ce mécanisme chez les bactéries Gram +. Il s'agit d'un type de résistance qui met en jeu des modifications de la structure de la protéine liant les pénicillines soit de façon quantitative (la PLP5 d'*Enterococcus faecalis*) ou qualitative (le gène *mecA* permet de coder une PLP supplémentaire la PLP2a conférant la résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus*).<sup>(95)</sup>

- Imperméabilité membranaire :

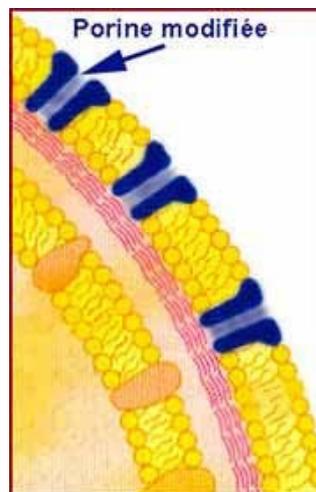


Figure 41 : Représentation de porines bactérienne.  
 Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

L'absence ou la faible présence de porine chez les bactéries à Gram – entraîne une imperméabilité aux antibiotiques qui utilise cette voie, il s'agit en fait d'empêcher l'antibiotique d'atteindre sa cible d'action. On retrouve ce phénomène pour *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* par exemple.

Les antibiotiques de la famille des glycopeptides ne peuvent traverser ses porines car leur structure trop importante ne permet pas la traversée, c'est pour cela que les glycopeptides ne sont pas efficaces sur les bactéries à Gram – .<sup>(96)</sup>

- L'efflux :

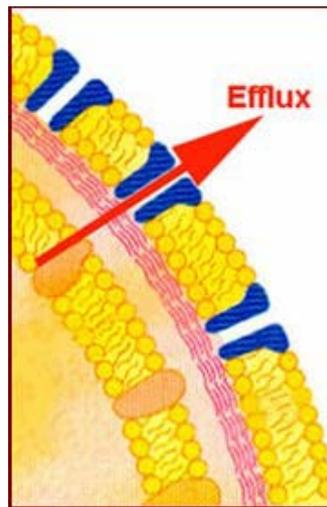


Figure 42 : Représentation du phénomène d'efflux.

Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

Les bactéries activent ou acquièrent un système de pompe permettant de refouler les antibiotiques vers l'extérieur de la cellule bactérienne empêchant ainsi son action. On retrouve ce mécanisme fréquemment chez *P. aeruginosa*.(97)

#### **b) Action sur la synthèse protéique :**

##### Mode d'action :

L'antibiotique va venir se fixer sur l'une des sous unités des ribosomes bactériens. Ces ribosomes ont un rôle essentiel dans la transcription de protéine, ils vont ainsi encoder des protéines anormales et non fonctionnelles. Ces protéines défectueuses seront par la suite intégrées à la membrane cytoplasmique engendrant des anomalies de structure qui seront délétères à la bactérie.

Selon les différentes familles d'antibiotiques existant, certains vont se fixer sur la sous unité 30S, d'autres vont cibler la sous unité 50S des ribosomes.

##### Les antibiotiques concernés :

On trouve 5 grandes familles dont l'action se déroule sur la synthèse protéique. Tout d'abord, les aminosides, ils se fixent sur l'ARN 16s de la sous unité 30S du ribosome et vont provoquer l'ajout d'acides aminés (AA) erronés. Il y a alors formation d'une protéine anormale non fonctionnelle qui va altérer la membrane cytoplasmique d'où l'action bactéricide attribuée aux aminosides.

Ensuite, il y a le Linézolide dont la fixation se fait sur l'ARN 23s de la sous unité 50s, ce qui empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70s et ainsi il y a inhibition de la synthèse des protéines bactériennes.

Les macrolides et leurs assimilés (les lincosamides et les streptogramines) agissent également sur la synthèse protéique. Les macrolides se fixent sur la sous unité 50S du ribosome au niveau de l'ARN 23s, il y a alors inhibition de l'élongation du peptide en cours de sa synthèse.

Concernant les tétracyclines, ces dernières se fixent de façon réversible sur la sous unité 30S ce qui empêche la fixation des aminoacyl-ARNt. La synthèse protéique est donc bloquée lors de la phase d'élongation.

Finalement l'acide fusidique, il se combine au facteur d'élongation EF-G et au GTP pour former un complexe stable au niveau de la sous unité 50S du ribosome bactérien. Ainsi il bloque l'élongation du peptide en formation.(89)

### Les mécanismes de résistances :

Les aminosides ont besoin d'un transporteur actif dépendant d'une phosphorylation oxydative. Il y a donc besoin d'oxygène afin de pouvoir pénétrer la bactérie, les bactéries anaérobies ne sont donc pas touchées par cet antibiotique puisqu'elles sont dépourvues de système respiratoire.

- Inactivation enzymatique :

C'est le mécanisme le plus fréquent de résistance. Il ne s'agit pas d'une hydrolyse mais d'une modification des groupements fonctionnels des antibiotiques concernés, par exemple les aminosides. L'antibiotique est donc modifié dans sa structure et ne peut plus se fixer sur les ribosomes.

On dénombre 3 types d'enzymes responsables de cette résistance, elles sont présentes dans des plasmides : les phosphotransférases, les acétyltransférases et les nucléotidyltransférases. Comme leur nom l'indique, elles permettent respectivement d'ajouter un phosphore, un groupement acétyl ou une adénine à la structure de l'aminoside.(98)

Pour ce qui concerne les lincosamides et les streptogramines, elles peuvent subir respectivement une 3-lincosamine nucléotidyltransférase (gène lin plasmidique), une streptogramine A acétyltransférase (gènes vat, vatB) et une streptogramine B hydrolase (gène vgb) enzymes retrouvées chez *S. aureus*. Ces enzymes vont rendre ces antibiotiques inactifs.(99)

A noter que la streptomycine possède un unique site de fixation au ribosome ce qui lors d'une modification structurelle de ce dernier, engendre une résistance puisqu'il ne peut plus se fixer dessus.

- Défaut de pénétration dans la bactérie :

Les macrolides n'ont pas d'effet sur les bactéries Gram – du fait de leur incapacité à franchir la membrane externe en raison de leur hydrophobicité. De plus, les macrolides et plus particulièrement les macrolides à 14 C ainsi que la substance A des streptogramines peuvent subir un mécanisme d'efflux actif, empêchant l'antibiotique d'atteindre sa cible. Ce phénomène d'efflux concerne également les tétracyclines. Il s'agit en fait de l'acquisition d'un gène, le gène *mef* (macrolide efflux).

- Modification de la cible :

Cela touche plus particulièrement les macrolides, les lincosamides et la substance b des streptogramines, il s'agit en fait d'une méthylation sur deux résidus alanine de l'ARN 23S de la sous unité 50S du ribosome bactérien. Comme la cible est modifiée, l'action de l'antibiotique est bloquée. Ce phénomène est très fréquent pour les macrolides, il est sous dépendance de la présence d'un gène plasmidique, le gène *erm* (pour méthylation du ribosome de l'érythromycine) codant pour une méthylase (enzyme ajoutant des groupements méthyles).

A noter que le composé A des streptogramines lui reste actif, le Ketek® quant à lui n'est pas concerné par les modifications de cible, son affinité est bonne sur le ribosome méthylé comme originel.(100)

- Protection du ribosome :

Les tétracyclines sont visées par ce mécanisme de résistance, il y a fabrication d'une protéine via un gène plasmidique (le gène *tet*) ce qui ne permet plus le bon fonctionnement des tétracyclines sur la bactérie puisque la protéine synthétisée va venir protéger le ribosome bactérien. On trouve également cette résistance chez *S. pneumoniae*. (101)

### c) **Action sur les voies métaboliques :**

#### Mode d'action :

- Les quinolones :

Pour atteindre leur cible, les quinolones doivent traverser la paroi bactérienne et la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. Chez les bactéries à Gram négatif, elles doivent aussi traverser la membrane externe, mais cette étape est facilitée par une diffusion passive à travers les porines, en fonction de leur degré d'hydrophobicité et de leur poids moléculaire, et éventuellement par un passage direct à travers la double couche phospholipidique.

Les quinolones vont alors bloquer la synthèse d'ADN en inhibant les enzymes cellulaires impliquées dans le maintien de la structure de l'ADN. À cette action bactériostatique s'ajoute une activation du système SOS, secondaire au signal engendré par le blocage de la réplication et l'accumulation d'ADN coupé,

responsable de l'effet bactéricide. Les cibles des quinolones sont les topoisomérases bactériennes de type 2 (ADN gyrase et topoisomérase IV).

Ces topoisomérases sont des enzymes ubiquitaires des cellules eucaryotes et procaryotes, nécessaires à la vie cellulaire. Elles sont impliquées dans le compactage de l'ADN et la régulation de la conformation de l'ADN lors de la réplication, de la transcription et de la recombinaison. La plupart des eubactéries, comme *Escherichia coli*, possèdent 4 topoisomérases (I, II, III, IV).

Les topoisomérases de type 1 (I et III) agissent sur l'ADN simple brin, alors que les topoisomérases de type 2 agissent sur l'ADN double brin. Ce sont des enzymes hétérotétramériques composées de paires de 2 sous-unités : GyrA et GyrB pour l'ADN gyrase et ParC et ParE pour la topoisomérase IV. Ces enzymes structurellement proches catalysent le passage d'un brin d'ADN à travers un autre dans un processus ATP-dépendant (voir figure 48). Cependant chacune de ces enzymes a une fonction spécifique. La topoisomérase IV est spécialisée dans le désenchevêtrement de l'ADN nécessaire à la division cellulaire. Chez certaines bactéries, comme *Mycobacterium tuberculosis* (agent de la tuberculose), on ne trouve pas de topoisomérase IV et c'est l'ADN gyrase qui assure la fonction de désenchevêtrement de l'ADN et qui est donc la seule cible des quinolones. L'ADN gyrase est caractérisée par sa capacité à surenrouler négativement la double hélice d'ADN. Elle a également une fonction de relâchement de l'ADN afin de permettre la progression de l'ARN polymérase le long de la fourche de réplication.(89)

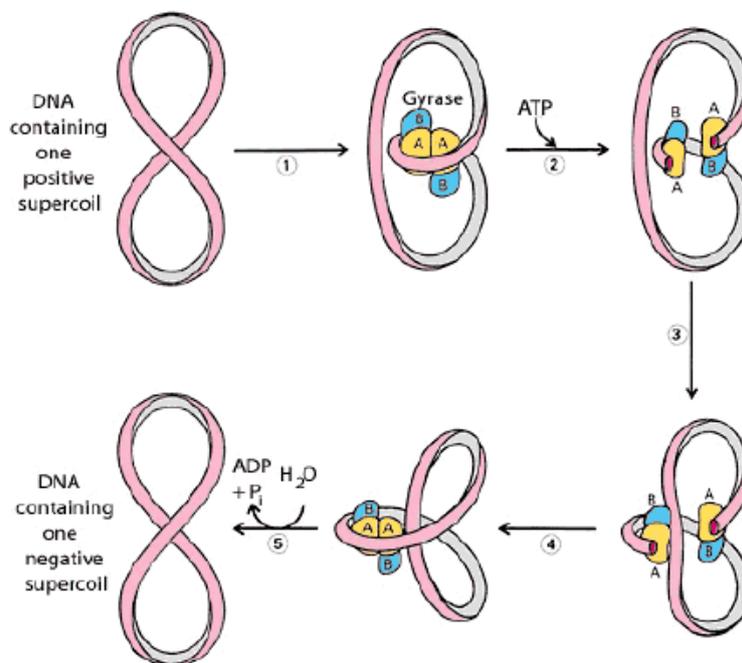


Figure 43 : Déroulement et surenroulement de l'ADN par les Gyraes.

Pour l'espèce *E. coli*, la sous-unité A de GyrA est constituée de 850 acides aminés (aa) et possède deux domaines. Le domaine N-terminal (59kDa) comprend le site catalytique de l'enzyme (tyrosine 122), responsable de la coupure et de la ligature de l'ADN. Le domaine C-terminal (33 kDa) a une structure de type « protéine liant l'ADN

» et permet la stabilisation du complexe ADN/ADN gyrase. La sous-unité B (GyrB, 800 aa) comprend un domaine N-terminal permettant la fixation et l'hydrolyse de l'ATP et un domaine C-terminal nécessaire à l'interaction avec la sous-unité GyrA. L'ADN gyrase prend pour substrat de l'ADN relâché et l'enroule autour d'elle-même de façon positive, puis catalyse la coupure du double brin d'ADN. Un segment d'ADN passe à travers cette coupure puis l'ADN coupé est religaturé. L'hydrolyse de l'ATP permet à l'ADN gyrase de revenir à sa conformation initiale.

Les quinolones interagissent avec ce complexe ADN/ADN gyrase en formant un complexe ternaire ADN-ADN gyrase-quinolone. L'hypothèse du mode d'action des quinolones est le blocage du changement conformationnel de l'enzyme. Ainsi, l'ADN serait stabilisé au moment de la coupure et ne pourrait être religaturé.(102)

- Le Bactrim® - cotrimoxazole :

Le Bactrim® ou cotrimoxazole est une association de deux antibiotiques, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime qui agissent en synergie sur le métabolisme de l'acide folique de la bactérie.

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide anti bactérien dont la cible est une enzyme, la dihydroptéroate synthétase (figure 44). Il agit comme un analogue (structural) qui va entrer en compétition avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA) au départ de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (forme réduite de l'acide folique, indispensable à l'activité biologique). La dihydroptéroate synthétase a plus d'affinité pour le sulfaméthoxazole que le PABA, il va donc préférentiellement choisir l'antibiotique (103)

Le triméthoprime quant à lui va se lier à une autre enzyme importante pour la synthèse des folates, c'est la dihydrofolate réductase. Il va ainsi bloquer son action de réduction de l'acide DHF en acide THF, car il a une très forte affinité pour cette enzyme.

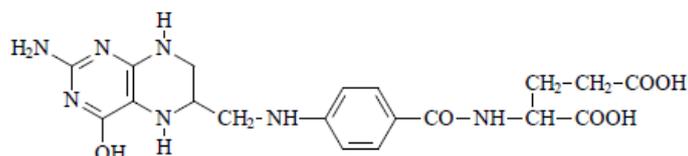
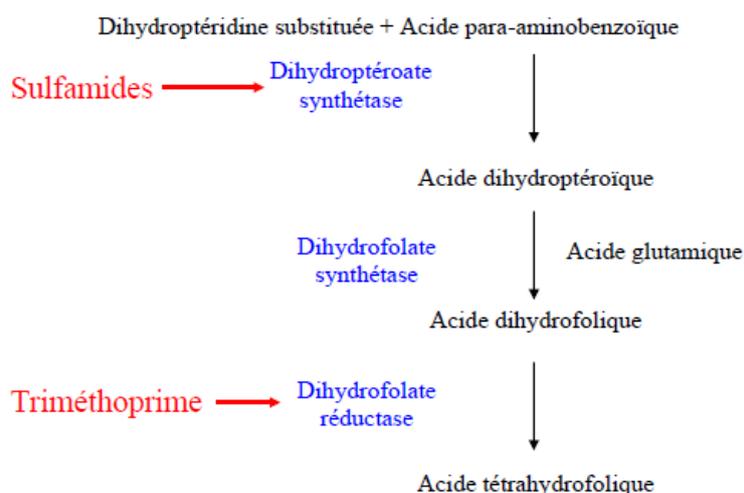


Figure 44 : action des sulfamides et du triméthoprim sur la synthèse de l'acide folique.

L'acide folique a un rôle dans le transfert des groupes monocarbonés nécessaires, notamment, à la synthèse des bases puriques et d'une base pyrimidique, la déoxythymidine. Il sert aussi dans la synthèse des protéines de la paroi cellulaire bactérienne. Les bactéries, contrairement à nous, n'ont pas développé de système de transport pour l'incorporation de l'acide folique provenant de l'environnement. En agissant ensemble dans le bactrim®, les deux antibiotiques vont bloquer la seule voie de synthèse de l'acide folique pour la bactérie qui dépendent de cette voie métabolique pour pouvoir se multiplier et se développer. On comprend mieux pourquoi le bactrim® est un antibiotique bactériostatique.(104)

### Les mécanismes de résistances :

- Les quinolones :

Le mécanisme le plus fréquent de résistance pour les quinolones est la résistance par modification de la cible autrement dit par modification des topoisomérases. Des mutations au niveau des gènes codant pour l'ADN gyrase (gènes *gyrA* et *gyrB*) ou pour la topoisomérase IV (gène *parC* et *parE*) entraînent la synthèse d'enzymes modifiées de faible affinité pour les quinolones.

Il peut y avoir ensuite une résistance par défaut de pénétration au niveau de la bactérie, c'est le cas lorsqu'il y a une diminution du nombre de porines. On trouve également une résistance par efflux, les quinolones sont alors repoussées et en concentration insuffisante pour réaliser leur action.

Un autre phénomène décrit plus récemment concerne la résistance par protection de la topoisomérase. Cette résistance est conférée par un plasmide portant un gène dont l'expression aboutit à la protéine Qnr. Cette protéine va se fixer sur l'ADN gyrase et la protéger de l'action des quinolones. Ce type de résistance est néanmoins assez rare.(109)(102)

- Le Bactrim® :

En premier lieu, la résistance la plus commune est une résistance par mutation des gènes chromosomiques codant pour la DHP synthétase ou la DHF réductase affectant l'action du sulfaméthoxazole et/ou du triméthoprim. L'enzyme modifiée a moins d'affinité dans les deux cas pour l'antibiotique qui ne peut plus remplir son rôle normal. La résistance peut également provenir d'un plasmide par acquisition d'un gène *dhfr* codant pour une enzyme modifiée de faible affinité pour le triméthoprim.(105)

En second lieu, il peut y avoir hyperproduction de DHPR et DHFR ou hyperproduction du substrat de l'enzyme le PABA (para aminobenzoïque).(106)

**d) Résumé des activités :**

Afin de mieux synthétiser toutes les informations données précédemment voici un tableau (figure 45) donnant une vision globale des modes d'action des antibiotiques.

<i>Antibiotiques à activité principalement bactéricide</i>			<i>Antibiotiques à activité principalement bactériostatique</i>	
Classe	Cible bactérienne d'action		Classe	Cible bactérienne d'action
1. Bêta-lactamines Ex. : pénicillines céphalosporines	paroi (peptidoglycane)		1. Phénicolés Ex. : chloramphénicol thiophénicol	ribosome
2. Aminosides Ex. : streptomycine gentamicine	ribosome		2. Cyclines Ex. : tétracycline doxycycline	ribosome
3. Polymyxines Ex. : colimycine	membrane cytoplasmique		3. Macrolides et apparentés Ex. : érythromycine pristinamycine	ribosome
4. Rifamycines Ex. : rifampicine	ARN polymérase		4. Sulfamides et apparentés Ex. : cotrimoxazole	synthèse des acides nucléiques
5. Quinolones Ex. : A.nalidixique ciprofloxacine	ADN gyrase		5. Nitroimidazolés Ex. métronidazole	Acides nucléiques

Figure 45 : Classe et cible d'action des antibiotiques.

On peut également se replacer dans le contexte de la bactérie (figure 51).

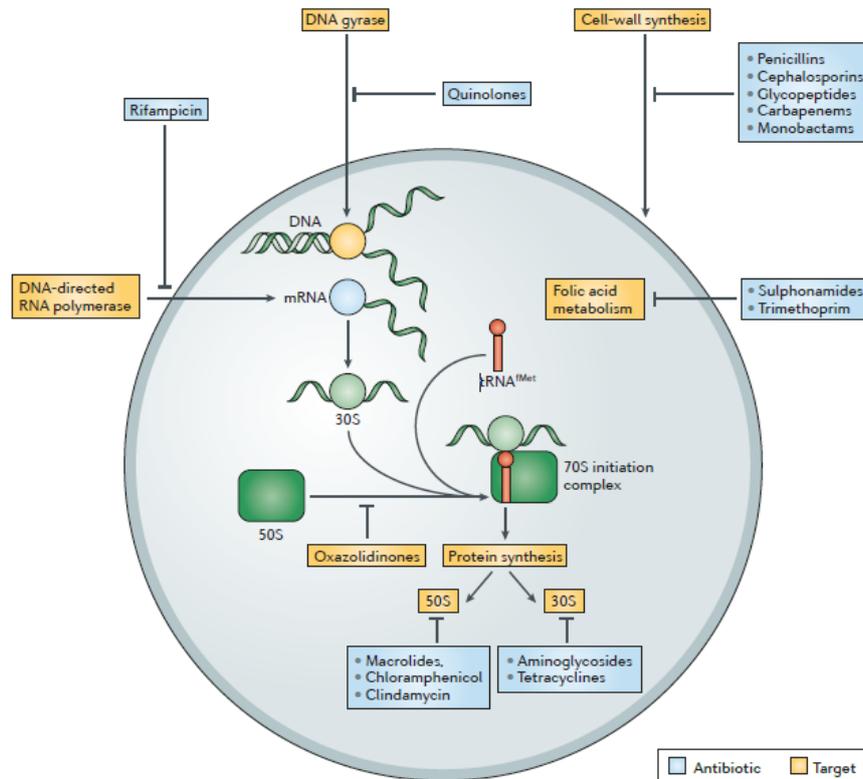


Figure 46 : Sites d'action des antibiotiques sur la bactérie. Source : Lewis et al (38).

Jusqu'ici, nous n'avons abordé que les problèmes liés aux résistances, quelles solutions ont été mis en place ou sont en train d'être élaboré pour lutter contre ces résistances ?

## C. Mécanismes et transmissions des résistances :

### 1. Support de la résistance :

On distingue deux types de résistance, la résistance naturelle et la résistance acquise.

#### a) *Résistance naturelle ou intrinsèque :*

Il s'agit d'une résistance de toutes les souches d'une espèce de bactérie face à un antibiotique. Il s'agit de son patrimoine génétique. La résistance est inscrite dans la génétique de ces bactéries, on trouve ainsi des gènes de résistance sur leur chromosome. Le mécanisme d'action peut donc varier d'une espèce à l'autre avec pour finalité d'occasionner une résistance à l'antibiotique utilisé. Pour citer un exemple, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) résiste naturellement à toutes les  $\beta$ -lactamines.(107)

Dans les résistances naturelles, on trouve la capacité de certaine espèce de bactérie à former un biofilm. Il s'agit en effet, d'une protection qu'elles sont capables de synthétiser avec comme caractéristiques, l'augmentation de l'épaisseur des glycanes (pour ralentir la diffusion de l'antibiotique qui sera dilué dans le milieu et plus longtemps exposé aux enzymes de dégradation). Ce biofilm chargé négativement va retenir certains antibiotiques comme les aminosides qui ne pourront pas atteindre leur cible d'action. Le pH du biofilm peut évoluer lui aussi avec pour conséquence une inactivation de certains antibiotiques pH sensible. De plus chez certaines bactéries, les pompes d'efflux ne sont présentes que lorsque ce film est présent, l'antibiotique sera ralenti et exclu de la cellule bactérienne via ces pompes, c'est le cas par exemple d'*E. coli* O157.(108)

#### b) *Résistance acquise :*

On a une bactérie sensible à un antibiotique qui acquiert une résistance à ce même antibiotique.

On retrouve deux grands types d'acquisition de résistance :

#### Résistance par mutation chromosomique :

Evènement rare : il s'agit d'une mutation chromosomique occasionnant le remplacement d'une base de l'ADN par une autre et conférant une résistance spontanée à une famille d'antibiotique.

A noter que cet évènement est stable c'est-à-dire que cette résistance va passer aux générations suivantes de bactéries, donc à la descendance. On parle alors de transmission verticale.(90)

## Résistance par acquisition de gènes :

La bactérie acquiert un gène de résistance porté par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons ou intégrons). C'est un phénomène fréquent qui concerne la majorité des bactéries résistantes à un antibiotique. De plus ce nouveau gène est transmis à la descendance qui acquiert la même résistance, cependant ce phénomène est moins stable que la mutation chromosomique, surtout en absence du facteur de sélection (la présence de l'antibiotique qui ne pourra pas détruire la colonie de bactérie résistante par rapport aux colonies n'ayant pas cette capacité), la bactérie redevient même sensible. On parle pour ce mécanisme, de transmission horizontale.

Il faut donc deux éléments clés afin d'observer le développement d'une résistance : la présence d'un antibiotique capable d'inhiber une majorité de bactérie dans une colonie mais il faut également que cette colonie soit hétérogène et comporte une minorité ou au moins une bactérie portant et exprimant un élément génétique de résistance à l'antibiotique. Ainsi il y a sélection des bactéries résistantes, portant un gène déterminant le type et l'intensité de la résistance qui est de ce fait lui aussi sélectionné pour se répandre et se propager à d'autre bactérie.(2)(107)

Avant d'étudier le mécanisme de résistance, il faut comprendre comment une bactérie est capable d'acquérir ces plasmides, transposons et intégrons.

### ***c) Mécanisme génétique de transmission de Résistance :***

Nous venons de voir comment une colonie bactérienne est capable d'acquérir génétiquement une résistance, comment le transfert des plasmides, transposons et intégrons ont-t-ils lieu ? Comment une bactérie sensible à un antibiotique deviendrait-elle résistante (au contact d'une autre colonie résistante) ? Pour répondre à cette question, nous allons voir qu'il existe plusieurs mécanismes génétiques de résistance, ce sont la mutation, la conjugaison, la transduction, la transformation et la conversion lysogénique.

Tout d'abord, la mutation : il s'agit d'une modification de la séquence nucléotidique d'un gène qui se fait aléatoirement et de façon rare (néanmoins d'un point de vue expérimental, on peut les induire via UV, RX ou agent chimique). La mutation peut toucher le gène de structure, ou de régulation du matériel génétique de la bactérie, autrement dit des chromosomes, plasmides, transposons ou intégrons. Les bactéries filles porteront cette mutation nous l'avons vu précédemment. Cette mutation va modifier le produit du gène avec pour conséquence une augmentation des résistances.

Ex : la  $\beta$ -lactamase TEM en subissant une mutation est devenue chez certaine bactérie une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) avec comme propriété de toucher un plus large éventail d'antibiotique que l'enzyme d'origine.

Pour la conjugaison, il s'agit d'un transfert total ou partiel de matériel génétique (chromosome ou plasmide) suite à un contact entre 2 bactéries, l'une sera donatrice dite « mâle » F+ et l'autre sera réceptrice dite « femelle » F-. Le facteur F (pour fertilité) correspond à un plasmide dit conjugatif possédant notamment des gènes qui codent pour la synthèse de pili sexuels. Les pili sexuels vont se comporter comme des câbles d'amarrage d'une bactérie F+ à une bactérie F-. Il possède aussi des gènes qui codent pour des protéines qui empêchent l'attachement des pili sexuels et donc l'amarrage de deux bactéries F+ entre elles (exclusion de surface). Finalement ce plasmide possède également des gènes permettent la synthèse et le transfert de l'ADN.(109)

La conjugaison va donc faire intervenir des pili sexuels pour l'amarrage d'une bactérie F+ et d'une bactérie F-, le transfert peut alors débuter (figure 47). Sur le plasmide au niveau du site appelé "origine de transfert" ou *oriT*, il y a ouverture du plasmide pour libérer un brin d'ADN monocaténaire. Il sera par la suite "déroulé" pour pénétrer dans la bactérie réceptrice puis le brin complémentaire est synthétisé, aussi bien chez la bactérie donatrice que chez la bactérie réceptrice. Finalement, le facteur F persiste chez la bactérie donatrice qui demeure F+ et une copie du facteur F a été acquise par la bactérie réceptrice qui devient F+.

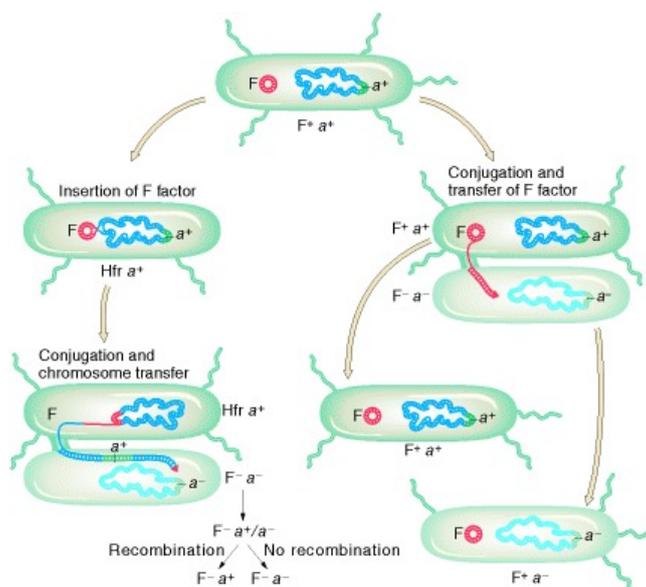


Figure 47 : Transmission de plasmide sous dépendance du facteur F.

Dans certaines bactéries, les chercheurs ont découvert un plasmide de résistance appelé « plasmide R » car il comporte dans sa séquence des gènes de résistance qui généralement vont lui permettre de survivre à la présence d'un antibiotique.

Pour la transmission génétique des résistances, il existe d'autres phénomènes comme la transformation. La transformation "naturelle" ou physiologique est le premier modèle connu de transfert de matériel génétique. Les bactéries dites en état de compétence vont avoir la capacité de fixer et d'absorber l'ADN fourni par une autre bactérie, il ne s'agit cependant que de fraction d'ADN, autrement dit tout le génome n'est pas transféré à la bactérie compétente. Par la suite une recombinaison a lieu afin d'intégrer l'ADN « étranger » à l'ADN de la cellule bactérienne hôte. Ainsi de nouveaux caractères sont intégrés et pourront être transmis aux bactéries filles, donc c'est une acquisition durable. Néanmoins il faut savoir que ce phénomène est limité à quelques espèces dont *N gonorrhoea* ou le *S pneumoniae*(107)

Un autre moyen de transmission de matériel génétique pour la bactérie est possible, c'est la transduction. Il s'agit d'un transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages. Ce sont des virus de bactéries, qui existent sous la forme virulente ou tempérée. Les phages virulents vont se multiplier dans la bactérie (ou la bactérie va réaliser leur réplication) et sont capables de la lyse de la bactérie. Les phages tempérés s'intègrent dans le chromosome bactérien sans induire de réplication. Le phage se répliquera que si la bactérie se réplique. On parle alors de prophage pour le bactériophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène. Dans une population de bactéries lysogènes, il arrive qu'un prophage se libère du chromosome bactérien, il devient alors 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 (exemple : un gène de R), il peut y avoir transfert par le bactériophage de gènes bactériens d'une bactérie à une autre. C'est ce qu'on appelle la transduction.

Il existe un dernier mécanisme de transmission de matériel génétique qui fait aussi intervenir les bactériophages, c'est la conversion lysogénique. Celle-ci fait aussi intervenir les bactériophages, mais cette fois ci, il s'agit du génome du bactériophage qui est responsable du nouveau caractère acquis par la bactérie. C'est le cas par exemple de la toxine diphtérique. Contrairement à la transduction, le bactériophage est ici directement acteur, il transmet ses caractères.(77)

Voilà pour ce qui concerne l'acquisition de la résistance mais concrètement que se passe-t-il ?

Pour mieux comprendre les mécanismes de résistance, il faut se pencher sur le mode d'action des ATB.

## 2. Principaux mécanismes de résistance :

Nous savons que pour agir, un antibiotique devra dans un premier temps pénétrer la bactérie, il devra ensuite arriver à sa cible (via un transporteur ou par diffusion passive) puis se fixer à sa cible pour produire son effet : bactéricide ou bactériostatique.(87)

Chacune de ces étapes est un point faible pour l'ATB, les mécanismes de résistance sont au nombre de 4 (Figure 48) et agissent au niveau de ces étapes :

- Diminution de la pénétration de l'ATB
- Inactivation ou excrétion de l'ATB par les systèmes enzymatiques bactériens
- Défaut d'affinité cible – ATB via une modification de la cible
- Protection de la cible par une protéine.

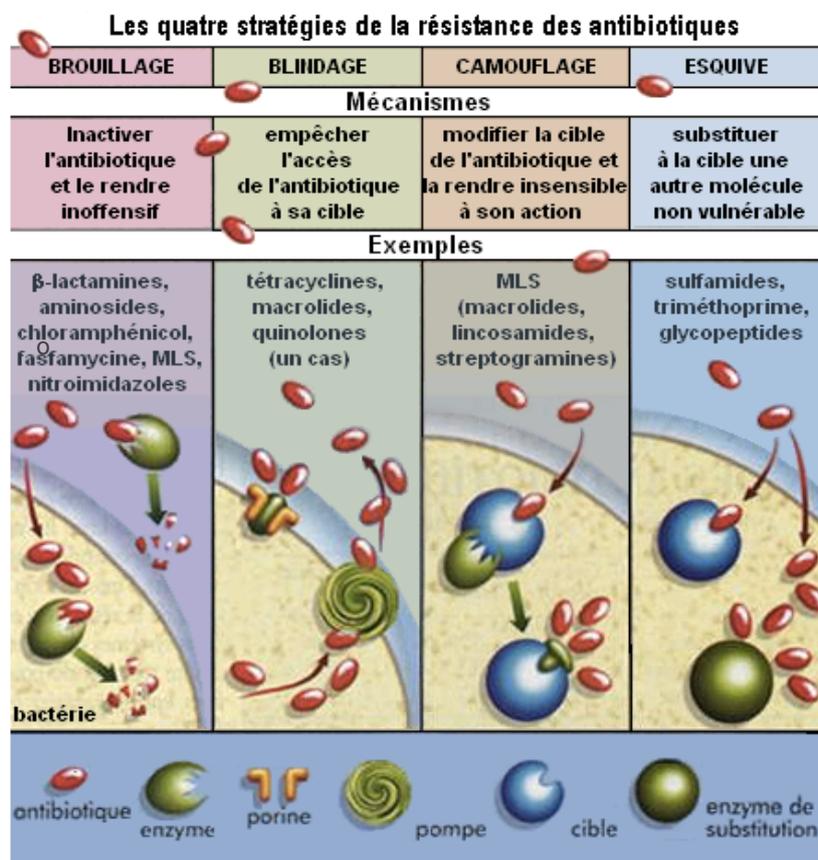


Figure 48 : stratégies bactérienne de la résistance aux antibiotiques.

Source : La résistance aux antibiotiques, Véronique Fournier, Université de Laval, 2003

Nous allons détailler ces 4 types de résistance :

### a) *Résistance par imperméabilité :*

La perméabilité ou l'imperméabilité d'une bactérie est liée à la diffusion de l'antibiotique dont nous avons parlé précédemment en abordant les différences de structures des bactéries Gram + et -. Il faut tenir compte de la structure bactérienne pour parler de résistance par imperméabilité.

### Imperméabilité de la paroi :

Chez les Gram + : la paroi est constituée d'une couche épaisse de peptidoglycane entourant la membrane interne cytoplasmique. Généralement les antibiotiques diffusent assez facilement à travers.

En revanche chez les Gram –, la diffusion est bien plus compliquée : la membrane externe est composée de phospholipide et de LPS rendant impossible le passage des produits hydrophiles. A noter que souvent, il y a présence de porines, canaux permettant quand même le passage de certain produit y compris d'antibiotiques à travers la membrane externe. C'est le cas des  $\beta$ -lactamines et des aminosides par exemple. Le peptidoglycane confère sous la membrane externe une zone rigide et imperméable.

### Imperméabilité de la membrane externe :

Chez les enterobactéries ou le pseudomonas, il y a une résistance naturelle aux macrolides, pénicillines G et M, à l'acide fusidique et à la vancomycine. Ces antibiotiques n'arrivent simplement pas à traverser la membrane souvent en raison de leur taille trop importante.

Pour ce qui est des antibiotiques hydrophiles, ces derniers traversent la paroi via les porines. Un autre phénomène peut néanmoins avoir lieu : la bactérie peut modifier qualitativement ou quantitativement une ou plusieurs de ses porines provoquant l'apparition d'une résistance (il s'agit là d'une résistance acquise apportée par un plasmide).

### Imperméabilité de la membrane cytoplasmique :

Pour pénétrer dans la bactérie, l'antibiotique va avoir deux possibilités, il utilisera soit un transport passif (diffusion ou transporteur ne nécessitant pas d'énergie) ou un transport actif. On sait par exemple que les aminosides sont couplés à un transporteur actif pour pénétrer dans la bactérie dépendant d'une phosphorylation oxydative de la bactérie. Pour que ce phénomène se déroule normalement, la bactérie a besoin d'oxygène donc on voit clairement que les bactéries anaérobies seront naturellement résistantes aux aminosides puisqu'elles n'utilisent pas d'oxygène pour leur fonctionnement.

La membrane interne cytoplasmique porte sur sa face externe les PLP (protéine liant les pénicillines) enzymes cible des  $\beta$ -lactamines.

### Imperméabilité par formation d'un biofilm :

Nous en avons parlé précédemment, certaines bactéries sont capables de produire un film épais qui va ralentir la diffusion de l'antibiotique et l'exposer plus longtemps aux enzymes de dégradation.(80)

### **b) Résistance par efflux actif :**

Il s'agit d'un système d'exportation de l'antibiotique en dehors de la bactérie. Il s'agit d'un mécanisme actif, la bactérie synthétise des protéines d'export qui vont emporter l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie. Ainsi il ne peut pas se fixer à sa cible et est inefficace.

On connaît ce mécanisme notamment pour les tétracyclines.(73)

### **c) Résistance par modification de la cible :**

Il existe différents mécanismes de modification de la cible de l'antibiotique. Tout d'abord, la modification structurelle de la cible entraînant une perte d'affinité dans le couple cible-antibiotique. L'antibiotique ne pouvant pas se fixer correctement à sa cible, son action sera limitée. L'exemple le plus important concerne la résistance à la pénicilline G de *Streptococcus pneumoniae*.(110)

La bactérie peut synthétiser une cible modifiée additionnelle via l'apport d'un plasmide par exemple. C'est le cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM qui peut exprimer une protéine liant les pénicillines (PLP) supplémentaire, la PLP2A identifiée dans les souches résistantes par la présence du gène *mecA* apporté dans une cassette chromosomique.(111)

La bactérie peut également induire une hyperproduction de la cible : il s'agit d'un phénomène très fréquent qui touche tétracyclines, macrolides, quinolones,  $\beta$ -lactamines, aminosides, rifampicine, bactrim® notamment. L'antibiotique se retrouve dilué dans ses concentrations normales d'utilisation puisque les cibles sont augmentées quantitativement.

### **d) Résistance par dégradation antibiotique :**

La bactérie va synthétiser une enzyme qui va modifier l'antibiotique le rendant inefficace. Souvent il s'agit de modification entraînant un changement de conformation du médicament qui ne reconnaît plus ou ne peut alors plus se fixer sur son site d'action.

Parmi les exemples de la littérature, l'exemple le plus connu est celui du couple  $\beta$ -lactamase et pénicilline (voir figure 12). D'ailleurs, il existe plus de 350  $\beta$ -lactamases recensées dans la littérature, celle-ci peut être incluse dans un plasmide ou directement sur le chromosome bactérien selon les espèces (figure 49).

On retrouve ce phénomène pour une autre famille, les céphalosporines cousines des pénicillines. (112)

Type	Bush	Ambler	Giske	Inhibiteur	Exemple
Céphalosporinase de type AmpC	1	C	ESBL <sub>M-C</sub>	Cloxacilline	AmpC des entérobactéries du groupe 3 et leurs dérivés plasmidiques
Pénicillinase des bactéries Gram positifs	2a	A	—	Clavulanate	Pénicillinase de <i>Staphylococcus aureus</i>
Pénicillinase à spectre étroit	2b	A	—	Clavulanate	TEM-1, SHV-1
Bêta-lactamases à spectre élargi	2be	A	ESBL <sub>A</sub>	Clavulanate	TEM-3, SHV-2, CTX-M, PER, VEB, GES (170Gly)
Pénicillinases résistantes aux inhibiteurs	2br	A	—	—	TEM-30
Complex mutant TEM	2ber	A	ESBL <sub>A</sub>	—	TEM-50
Carbénicillinasés	2c	A	—	Clavulanate	PSE-1
Oxacillinases	2d	D	—	—	OXA-1
Céfuroximases	2e	A	—	Clavulanate	Céphalosporinase de <i>Proteus vulgaris</i>
Carbapénémases	2f	A	ESBL <sub>CARBA-A</sub>	Clavulanate	KPC, GES (170Ser et 170Asn)
Métallo-bêta-lactamases	3	B	ESBL <sub>CARBA-B</sub>	EDTA	VIM, IMP
Autres bêta-lactamases non classées	4	—	—	—	Pénicillinase de <i>Burkholderia cepacia</i>

Figure 49 : Classification des  $\beta$ -lactamines selon Bush et al, Ambler et Giske et al.

### e) Résistance par modification du métabolisme bactérien :

Ce type de résistance concerne surtout les sulfamides et le triméthoprim (associés dans le Bactrim®) inhibant la voie métabolique conduisant à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Les bactéries peuvent compenser en fabriquant plus de précurseur (le PAB) ou en augmentant sa synthèse d'enzyme (la dihydrofolate réductase par exemple) car ces dernières sont inhibées par l'ATB. Elles peuvent également synthétiser des enzymes avec moins d'affinité pour l'ATB.

Il faut savoir qu'on peut retrouver ces résistances seules ou associées (ex : imperméabilité et modification enzymatique), on parle alors de multi résistance.

### 3. Résumé des mécanismes de résistances :

A l'aide de la figure 50, on se rend bien compte que la bactérie a su s'adapter pour lutter contre nos antibiotiques. Pour beaucoup d'entre eux, il existe une enzyme de dégradation :  $\beta$ -lactamases, céphalosporinases...

On observe également les phénomènes de surexpression des cibles (les PLP) ou encore la présence de pompe d'efflux diminuant tous deux l'efficacité des antibiotiques. Les PLP peuvent également être modifiées tout comme les gyrases pour donner un exemple de résistance concernées par le mécanisme de modification de cible. Les pénicillines et les tétracyclines ne peuvent alors jouer leur rôle puisque incapables de reconnaître leur cible d'action.

Pour les voies métaboliques bactériennes, on peut aussi rencontrer et nous l'avons vu précédemment, une augmentation des précurseurs de voies avec notamment une augmentation du PAB.

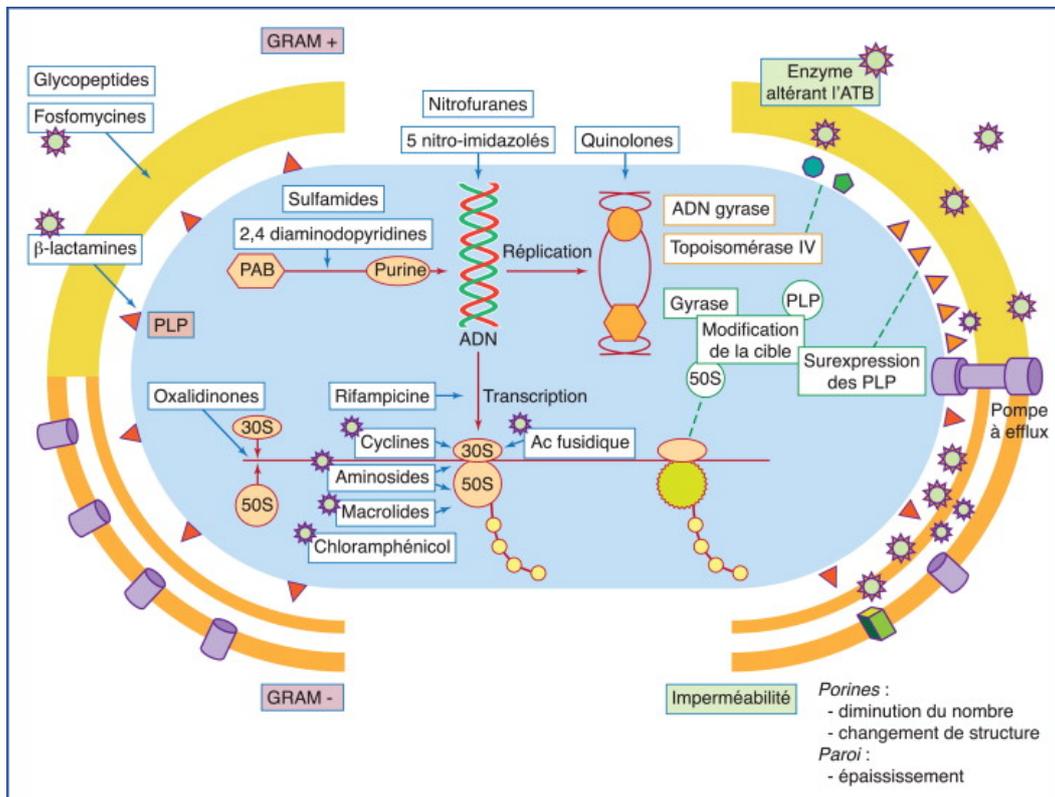


Figure 50 : action des antibiotiques et résistances. Source : Chaussade et al(113)

## D. Etat des lieux des bactéries gram + et – résistantes :

Nous allons nous concentrer sur les bactéries ciblées par l'OMS, qui sont des bactéries d'intérêt important en terme de santé et avec lesquels on rencontre des problèmes de résistance aux traitements. Dans ces bactéries ciblées par l'étude de l'OMS, certaines font parties d'un groupe de bactérie, les ESKAPE pour *Enterococcus faecium* (E), *Staphylococcus aureus* (S), *Klebsiella pneumoniae* (K), *Acinetobacter baumannii* (A), *Pseudomonas aeruginosa* (P) et *Enterobacter spp.* (E). Ces ESKAPE sont de véritables challenges thérapeutiques car elles échappent à l'action des antibiotiques.(114)

### 1. Les bactéries de l'OMS : (9)

L'OMS a demandé une compilation des données de la littérature mais également des dernières études faites sur la résistance des antibiotiques couramment utilisés pour traiter des infections causées par des bactéries dont l'intérêt sanitaire est grand.

Il faut néanmoins tenir compte de plusieurs choses, tout d'abord, il n'existe pas de standard international pour mesurer les proportions de bactérie résistante. D'autre part, d'un laboratoire à un autre, selon la région concernée, il se peut qu'une même bactérie soit résistante et sensible à un même antibiotique. Finalement, dans les résultats fournis, on rencontre des échantillons qui ne sont pas suffisamment importants pour qu'ils puissent être représentatifs et les résultats sont donc difficilement exploitables. Parfois il s'agit également d'un manque de moyen, les pays les moins développés possèdent en effet moins de structure sur lesquels se reposer

pour effectuer ces analyses de résistances. Il y a donc une réduction du nombre d'échantillons analysés et donc des résultats difficilement interprétable à nouveau.

Dans ce rapport, l'OMS fait donc le point sur 7 bactéries d'intérêt mondial parmi lesquelles on retrouve, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* non typhique (NTS), *Shigella* : résistance aux FQ et *Neisseria gonorrhoeae* : sensibilité réduite aux C3G.

Ces bactéries sont retrouvés à la fois au niveau communautaire et hospitalier. Nous allons donc les étudier une à une pour présenter les résultats du rapport.

#### **a) Sources et données :**

Une partie des sources provient des réseaux de surveillance dont nous avons parlées précédemment.

Une seconde partie provient des rapports et bilans réalisés à l'échelle nationale par les différents ministères de la santé, des résultats publiés par les laboratoires publics et des organismes de santé.

Dans le rapport sont également utilisées, les données publiées dans la littérature (articles scientifiques publiés à partir de 2008). De façon arbitraire, l'OMS a fixé à 30 le nombre d'isolats testés comme résistant pour avoir des proportions de résistance représentative. Ces isolats proviennent en majorité de patient malade ayant subi un échec de réponse à un premier antibiotique à l'hôpital.(9)

#### **b) *Escherichia coli* :**

Cette bactérie est responsable d'infection urinaire aussi bien à l'hôpital qu'en ville, elle peut provoquer des méningites surtout chez le nouveau-né ou encore des infections intra abdominale.

On estime à environ 50%, le nombre d'isolat présentant une résistance sur les 5 continents que ce soit aux FQ ou aux C3G. Autrement dit près d'un *E. coli* sur deux est résistant aux traitements utilisés. Cependant les études tendent à démontrer que la résistance aux FQ est plus fréquente.(9)

#### Résistance aux Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération :

Concernant les C3G, la majorité des souches apparaissant comme résistantes ont acquis une  $\beta$ -lactamase à spectre étendue (ESBL). Cette enzyme leur confère une protection contre la plus part des antibiotiques, ne reste alors de disponible en thérapie que les carbapénèmes, encore efficace. Néanmoins une nouvelle menace a été découverte, une autre enzyme, la carbapénémase, confère une protection contre tous les antibiotiques utilisables. Il s'agit d'un problème préoccupant pour les thérapeutes qui n'aurait alors plus de solution face à *E. coli*.

Ce problème est d'autant plus préoccupant que la proportion de bactérie résistante aux C3G est en constante augmentation ces dernières années comme le témoigne la figure 51, qui montre une élévation des taux de résistances dans l'Europe de l'est et des pays voisins comme l'Italie.

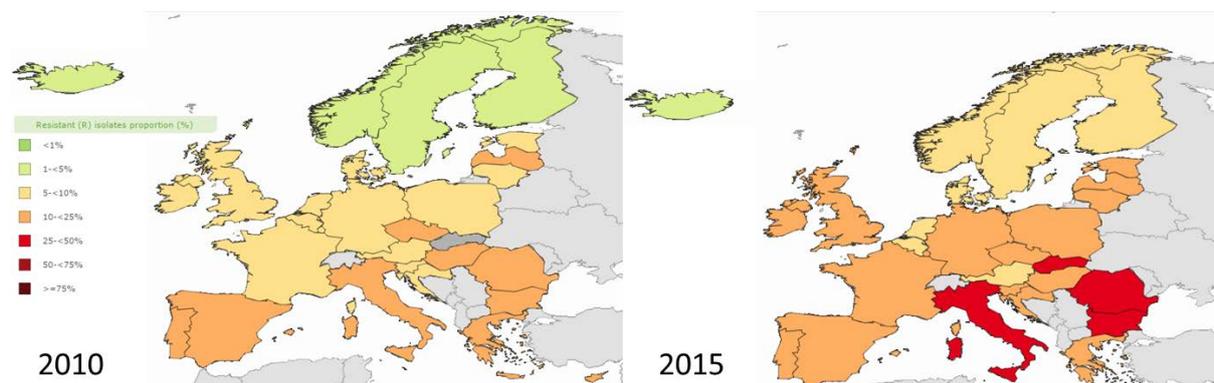


Figure 51 : Comparaison de la proportion de *E. coli* résistant aux C3G entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

### Résistance aux Fluoroquinolones :

On retrouve cette résistance via deux phénomènes, le premier est une mutation dans le génome de la bactérie qui s'ensuit d'une sélection des bactéries résistantes face à l'antibiotique. Ce phénomène est plus rare que le second qui s'agit d'une acquisition de matériel génétique (plasmide) venant d'une autre bactérie conférant une résistance acquise aux FQ.(102)

Les FQ sont souvent utilisées pour traiter les infections urinaires (non compliqué de la femme). A terme, cette famille d'antibiotique ne pourra plus être utilisée en première ligne, il s'agit d'un réel problème de santé publique.

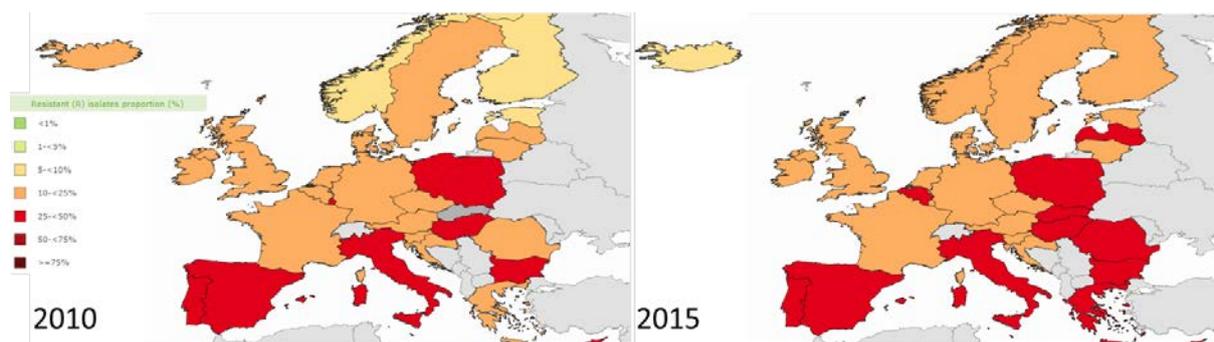


Figure 52 : Comparaison de la proportion de *E. coli* résistant aux FQ entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

### c) *Klebsiella pneumoniae* :

Cette bactérie est présente naturellement dans le tube digestif humain. Elle est responsable de problèmes nosocomiaux dans les hôpitaux ainsi que d'infection urinaire, d'infection respiratoire et d'infection systémique (septicémie) chez les populations immunodéprimées ou chez les nouveaux nés.

On retrouve les deux mêmes phénomènes que précédemment concernant l'acquisition de leur résistance. Il faut savoir que son gène de résistance lui permet de fabriquer une  $\beta$ -lactamase le rendant résistant aux pénicillines. Aujourd'hui, il est difficile de traiter une infection à Klebsielle par un antibiotique donné par voie orale, on a souvent recourt à des antibiotiques injecté par voie veineuse.

#### Résistance aux Céphalosporine de 3ème génération(C3G) :

La proportion de *K. pneumoniae* résistant est supérieure aux taux des *E. coli*, donc il y a plus de 50% des isolats étudiés qui sont résistants (en réalité selon les régions du monde, on trouve entre 30 et 60% de résistance).

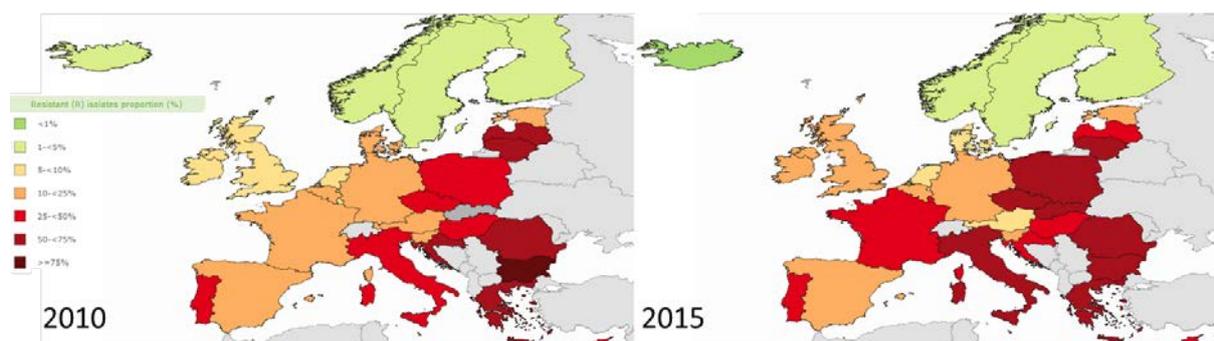


Figure 53 : Comparaison de la proportion d'*K. pneumoniae* résistant aux C3G entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

#### Résistance aux Carbapénèmes :

Concernant les carbapénèmes, il s'agit d'une découverte plus récente donc les résultats sont encore peu documentés. Néanmoins des rapports venant de deux régions du globe ont témoigné de plus de 50% d'isolats résistants. Il s'agit d'un signal d'alarme dont les autorités vont prendre compte pour mettre en place une surveillance qui permettra de combler les données manquantes actuelles.

Certaines bactéries sont capables de synthétiser une enzyme, la carbapénémase, rendant alors cette famille inutilisable, il ne reste que les médicaments de derniers recours comme la tigécycline ou la colistine, ces dernières étant moins efficaces et plus difficiles à obtenir...

En cas d'utilisation d'un carbapénème, le risque est la sélection des souches résistantes d'une colonie de *Klebsiella* avec pour finalité d'augmenter le nombre de souche résistante. Ainsi cette famille d'antibiotique mal utilisée peut entraîner un développement de souches résistantes rendant la situation difficile pour les thérapeutes.

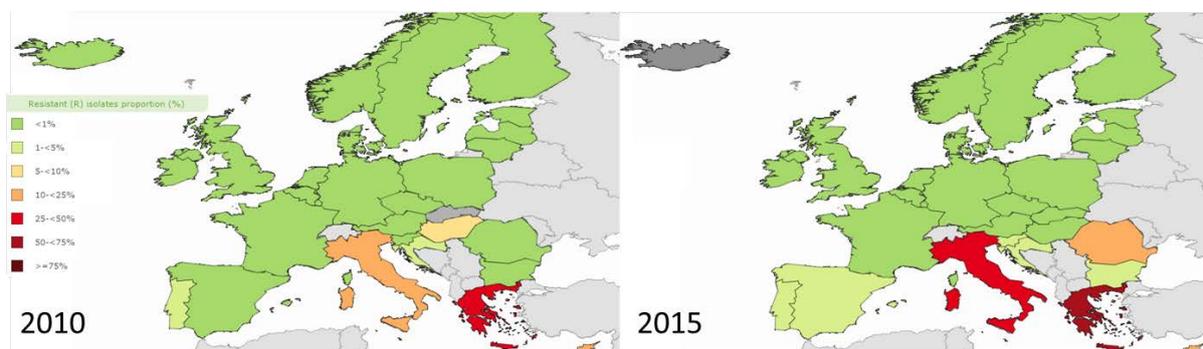


Figure 54 : Comparaison de la proportion d' *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

*K. pneumoniae*, *E. coli* possèdent parfois des plasmides de résistance codant pour des carbapénémases responsables de l'échec au traitement par des  $\beta$ -lactamases. Ce problème touche également les Enterobacteries. On retrouve ce type de résistance dans les établissements collectifs comme en maison médicalisée ou en EHPAD. On utilise la tigécycline et les polymyxines (et même la colistine) contre ces bactéries mais leur efficacité est variable.

*K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes a tendance à être de plus en plus présent en Europe, comme le témoigne la figure 54. Le sud de l'Europe semble être une zone plus touchée par cette résistance.

#### d) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

Le SARM est une bactérie faisant partie de notre flore, on la trouve naturellement sur notre peau. Si le staphylocoque pénètre dans le corps (exemple : une plaie), il peut par contre causer des infections cutanées légères, telles que des furoncles ou des boutons, ou des infections graves, avec des tableaux de pneumonie ou de septicémie.

Dans les années 40, lorsque la pénicilline a été introduite sur le marché, il s'agissait d'un bon traitement contre ce staphylocoque mais vite, cette bactérie a su s'adapter et produire une  $\beta$ -lactamase capable d'inactiver des pénicillines comme l'ampicilline ou l'amoxicilline. Nous avons déjà vu qu'à l'époque apparait les premières résistances alors que les traitements viennent juste d'être introduit. On a donc fabriqué de nouveau produit stable face à cette enzyme, ce sont la cloxacilline et la méticilline mais également des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase avec par exemple l'acide clavulanique combinable avec d'autres antibiotiques.

Dans les années 60, une nouvelle résistance est constatée via un autre mécanisme, des souches de *S. aureus* ont acquis le gène *mecA* codant pour une PLP supplémentaire. Cependant cette PLP a une très mauvaise affinité pour les  $\beta$ -lactamines, ainsi quand ce gène est présent on observe une résistance à toute la famille des  $\beta$ -lactamines et plus particulièrement à la méticilline, on parle alors de SARM. Il faut savoir que ce gène est inclus dans un élément génétique mobile, on parle de cassette staphylococcique. Selon la combinaison des éléments on dénombre 8 différents types de cassette chacune incluant *mecA*.(95)

La plus part des résultats reportés témoignent souvent de plus de 20% de résistance avec des chiffres atteignant parfois 80%. Ces haut taux de résistance impliquent l'utilisation des traitements de seconde intention avec notamment les glycopeptides : vancomycine et teicoplanine. On peut également utiliser la daptomycine et le linézolide plus récent.

Cette résistance occasionne de gros problèmes car les traitements de secondes lignes sont plus toxiques. Le coût des traitements et le risque d'effets indésirables sont supérieurs également (surveillance des fonctions vitales en parallèle du traitement). De plus, on a trouvé récemment de nouvelles souches bactériennes à sensibilité diminuée aux glycopeptides (ce sont les souches GISA ou VISA si on ne parle que de la vancomycine) ou résistantes aux glycopeptides : VRSA (acquisition de l'opéron *vanA* des enterocoques). Le SARM semble donc s'adapter pour résister à des traitements qui jusque-là fonctionnaient.

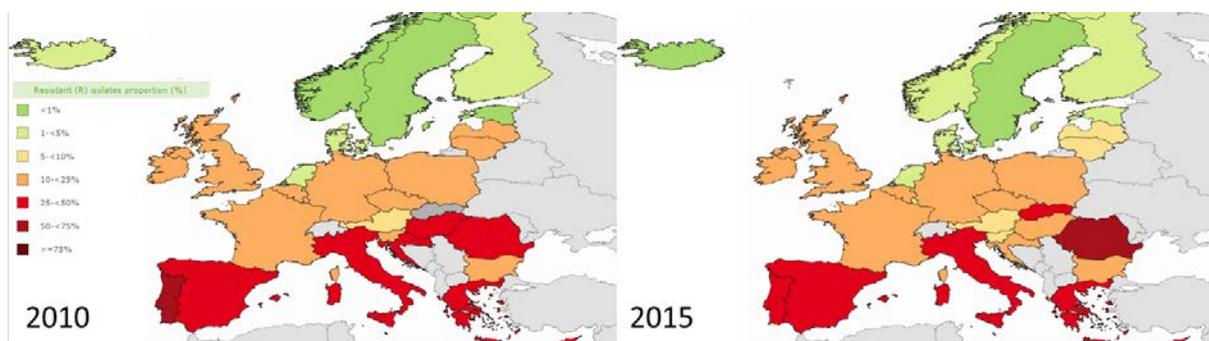


Figure 55 : Comparaison de la proportion de SARM entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Il s'agit de la bactérie qui a besoin d'innovation thérapeutique. En effet, les antibiotiques existant actuellement pour traiter cette bactérie rencontrent d'une part des résistances et d'autre part exposent à des effets indésirables liés à leur toxicité, c'est ce que nous avons vu un peu plus haut.

Aux Etats unis cette bactérie tue plus d'américain que ne tue l'emphysème, le SIDA, la maladie de parkinson et les homicides combinés.

En Europe, la présence du SARM est stabilisée, les pays du nord ont même réussi à faire diminuer les taux de résistance. C'est à l'est de l'Europe cependant qu'on observe le plus de cas d'infection par cette bactérie. (115)

On comprend mieux pourquoi le SARM fait parti des cibles prioritaires de l'OMS.

### e) *Streptococcus pneumoniae* :

Il s'agit du leader mondial de la pneumonie communautaire. On estime que la pneumonie cause 15% du nombre total de décès d'enfants de moins de 5 ans. 922 000 enfants de moins de 5 ans sont morts de pneumonie en 2013. (116)

On observe des résistances aux pénicillines chez cette bactérie et c'est notamment lié à l'acquisition de mutation sur le gène responsable de la synthèse des PLP. Parfois les souches sont sensibles ou du moins partiellement sensibles aux pénicillines, il s'agit alors d'effectuer un antibiogramme pour savoir quel traitement utiliser : pénicilline à forte concentration ou une autre famille d'antibiotique. En effet, plus le gène codant pour les PLP sera mutée, plus la concentration minimale inhibitrice (CMI) des pénicillines sera augmentée, ce qui rend les pénicillines inutilisables (puisque les PLP sont leur cible d'action).

Un autre type de résistance est caractérisé, celui de la résistance aux macrolides qui peut être liée à la présence de protéine d'efflux (gène *mefE*) qui va rejeter l'antibiotique en dehors de la bactérie, ou à l'acquisition d'une méthylase d'origine plasmidique qui en déméthylant le ribosome diminue l'affinité de celui-ci pour l'antibiotique (gène *ermB*). (117)

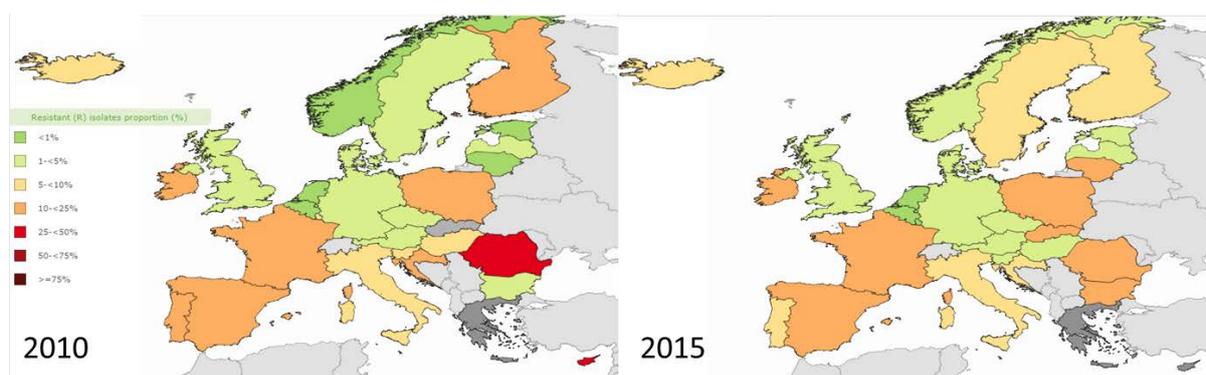


Figure 56 : Comparaison de la proportion de *Streptococcus pneumoniae* entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

On retrouve ces résistances dans toutes les régions du monde avec des difficultés pour mobiliser les données sur cette bactérie, on observe en effet des différences importantes de méthodologie entre les pays. De plus seul 35% des pays de l'étude ont fourni des résultats, ce qui témoigne d'un manque de surveillance de cette bactérie. On trouve par ailleurs dans les résultats fournis, des taux supérieurs à 50% de souches résistantes dans les échantillons, ce qui peut être inquiétant.

Globalement en Europe comme le témoigne la figure 56, la situation est stable avec des pays en baisse de résistance comme le Portugal et inversement, une progression dans les pays nordique (comme la suède) et dans l'Est de l'Europe.

La prévention est possible grâce à la vaccination, un état nutritionnel satisfaisant et une amélioration des facteurs environnementaux. Il existe donc des moyens alternatifs pour lutter contre cet agent surtout que seulement un tiers des enfants reçoivent les antibiotiques dont ils ont besoin pour traiter la pneumonie.

#### f) *Salmonella Non Typhique (NTS)* :

La salmonellose est l'une des maladies d'origine alimentaire les plus courantes et les plus répandues, plusieurs dizaines de millions de cas étant recensés chez l'homme chaque année dans le monde.

Dans ce rapport, nous nous concentrons uniquement sur les salmonelles non typhiques, il en existe d'autre sérotype comme la *salmonella typhi* responsable de fièvre entérique. En effet l'OMS s'inquiète de l'incidence des infections à NTS qui a augmenté ces dernières années sans raison apparente. On dénombre près de 94 millions d'infection chaque année avec comme conséquence 155 000 morts lié à la gastroentérite de la NTS.(118)

La résistance de cette bactérie est difficile à évaluer étant donné les différents sérotypes sensibles ou résistants existant. Ce qui est inquiétant c'est qu'on a observé dans les années 90-2000, l'émergence d'une souche multi-résistante s'étendant à l'ensemble de la planète. On suppose que ça serait lié du fait d'une transmission génétique horizontale entre les différents sérotypes. On sait déjà que *Salmonella enterica* serotype typhimurium porte un élément génétique le protégeant contre l'ampicilline, le chloramphenicol, la streptomycine, les sulfonamides et les tétracyclines soit 5 familles d'antibiotique, cet élément serait passé alors à la NTS.

L'OMS a regroupé les résultats de la résistance au FQ face à NTS. En moyenne, cette salmonelle résistante est trouvée à des taux inférieurs à 5% (avec des taux allant plus haut dans certaine région : 35% et jusque 96%) mais ce résultat est à prendre avec précaution car surement sous-évalué. Encore une fois le manque d'uniformité dans la méthodologie complique la tâche, chacun usant de ses propres critères pour définir une NTS résistante versus sensible. De plus il manque des données dans certaines régions très touchées par la NTS.

#### g) *Shigella sp.* :

Bactérie responsable de diarrhée et de dysenterie via l'alimentation ou par transmission directe d'homme à homme. On la trouve particulièrement dans les zones où les conditions sanitaires sont mauvaises sans eaux potables par exemple. La plus part du temps, on arrive à se remettre de cette infection cependant elle peut être mortelle en particulier chez les populations en bas âge comme les enfants.

On compte près de 165 millions d'épisodes par an dont 100 millions dans les pays en voie de développement. Cette bactérie occasionne près d'1 million de mort par an.(119)

Pour ce qui est de l'Europe, les infections par *Shigella sp* reste à peu près stable avec en moyenne 7000 cas chaque année, en 2015 c'est 6722 cas de shigellose recensés. (figure 57)

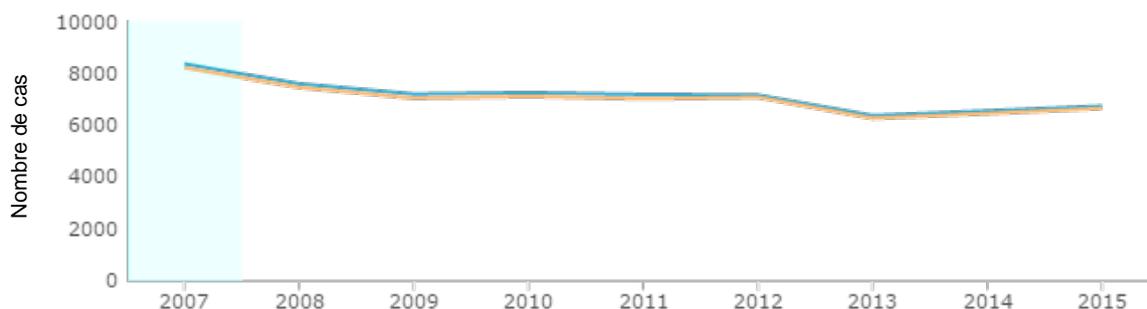


Figure 57 : Nombre de d'infection par *Shigella sp* rapportés en Europe entre 2007 et 2015. Courbe réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Le traitement de référence a longtemps été le cotrimoxazole (Bactrim®) cependant des résistances sont apparues, on a donc revu les traitements de premières lignes avec la ciprofloxacine (FQ) et l'azithromycine (macrolide) souvent associés.

On sait que chez les entérobactéries, la transmission horizontale de gène mobile (transposons, plasmides, intégrons) se réalise de façon importante. L'OMS s'est concentrée donc sur la résistance aux fluoroquinolones. Dans les résultats présentés par l'OMS, on trouve des proportions de souches résistantes inférieures à 10% mais dans certains pays, ce taux dépasse les 80%, des résultats donc très contrastés comme précédemment.

#### **h) *Neisseria gonorrhoeae* :**

Il s'agit d'une IST se caractérisant par une inflammation du tractus génital avec des risques d'infertilité et de stérilité liés aux dégâts occasionnés par la bactérie. *N. gonorrhoeae* eut être transmis à d'autre partie du corps (rectum, pharynx) mais également aux fœtus en cas de grossesse occasionnant des cécités du nouveau-né. Comme souvent lors de l'utilisation d'un antibiotique, une résistance apparait, ici nous allons voir les différentes évolutions des traitements en fonction des résistances.(120)

Au départ on utilisait la pénicilline et la tétracycline mais durant les années 70 en Asie, on a découvert l'émergence d'une résistance à ces antibiotiques face au gonocoque. Cette résistance a contaminé l'ensemble du globe (on en retrouve dans divers régions du monde dans les années 80). On a donc changé d'antibiotique en première ligne favorisant l'utilisation des FQ, mais au milieu des années 90 le même phénomène se déroule : on découvre une résistance en Asie du gonocoque face aux FQ qui va s'étendre mondialement.

Un nouveau traitement est utilisé les C3G, c'est ce qui nous intéresse dans le rapport de l'OMS. Il s'agit du dernier traitement utilisable en première ligne de façon empirique, on l'associe souvent aux macrolides (azithromycine). Mais même avec les C3G des résistances commencent à apparaître, en réalité il ne s'agit pas d'une résistance totale à l'antibiotique mais d'une sensibilité réduite aux C3G c'est-à-dire que l'antibiotique continue de fonctionner mais il va falloir utiliser de forte concentration en antibiotique afin d'atteindre l'activité bactéricide normalement attendue.

Aujourd'hui, le gonocoque est multi résistant et la production de nouveaux antibiotiques est à l'arrêt, il faut donc prévenir la transmission de cet IST avant toute chose afin de limiter l'utilisation des antibiotiques pour lesquels les résistances sont en train de se développer.

Depuis les années 90, le gonocoque est sous surveillance dans différents états du globe. Pour le moment, il n'y a pas de résistance totale aux antibiotiques. Cependant certaine souche de gonocoque sont à sensibilité réduite face aux C3G et c'est en 2007 au Japon qu'un cas de gonocoque résistant au cefixime est découvert suite à un échec thérapeutique. On a alors recensé les différents cas d'échec pour suivre l'évolution de la résistance au gonocoque. D'autres cas ont été relevés depuis souvent dans les pays développés où l'incidence de la maladie n'est pas aussi forte que dans les pays en voie de développement. On peut donc affirmer que les résultats communiqués sont sous-estimés que ce soit vis-à-vis des échecs thérapeutiques d'un traitement d'une gonococcie par C3G.

Pour le gonocoque, on estime que le DALY (voir figure 58) est de 440 000 et ce chiffre pourra être revu à la hausse avec l'augmentation des résistances avec pour finalité de prolonger la durée des infections, les complications liées aux infections (infertilité), la durée du traitement et donc d'augmenter les coûts des soins pour la société. C'est pour cela que l'OMS a lancé en 2012 un plan de contrôle sur l'évolution et l'impact des résistances de *Neisseria gonorrhoeae*.



Figure 58 : Explication du DALY : il s'agit de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité ou DALY permet d'évaluer le nombre d'années de vie en bonne santé perdues et équivaut à la somme des années vécues avec un handicap et du nombre d'années de vie perdues par décès précoce par rapport à l'espérance de vie normalement attendue.

## 2. Résumé :

Bactérie	Résistance ATB	Responsabilité
<i>Escherichia coli</i>	C3G / FQ	Infection Urinaire (IU) hospitalière
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pénicillines / Bactrim / FQ	Naturellement présente, touche les plus faibles (immunodéprimés) : IU, infection intestinale, Infection pulmonaire, septicémie.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gène MecA -> R pénicilline / augmentin	Présence naturelle (Nez), souvent responsable d'infection de plaie.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\beta$ -lactames	Pathologie ORL : otite. Responsable de méningite et d'infection systémique.
Salmonellose non typhique	FQ	Intoxication alimentaire (eau, viande, œufs...) responsable de fièvre et de gastroentérite.
<i>Shigella</i>	FQ	Intoxication via l'eau et les aliments ou personne à personne.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pénicillines et FQ	Infection sexuellement transmissible

Figure 59 : Résistances et responsabilités des bactéries ciblées dans le rapport de l'OMS

## E. Propagation des Résistances :

### Comment l'antibiorésistance se propage

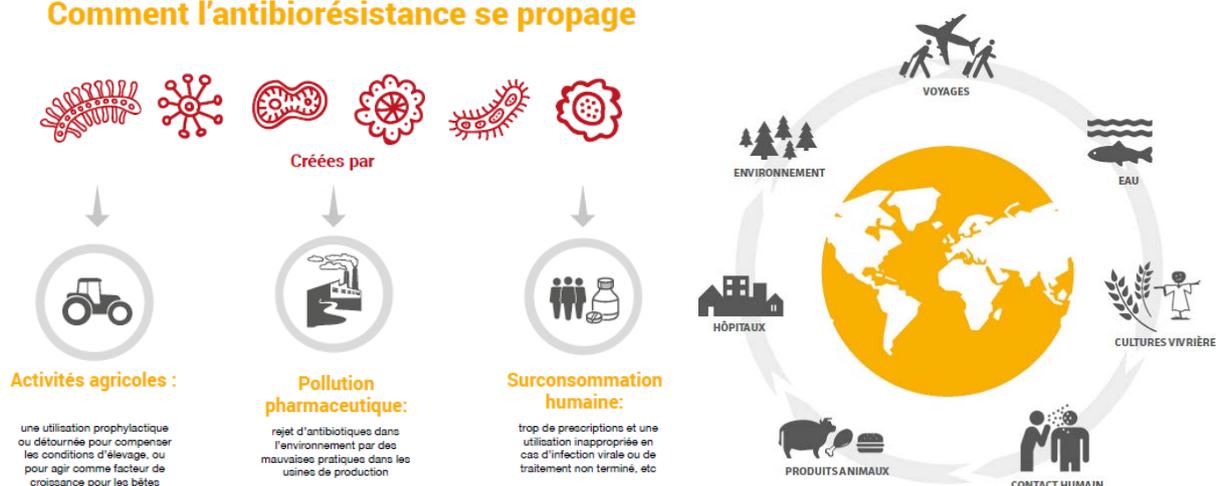


Figure 60 : propagation de l'antibio-résistance. Source : CISS, la face cachée de l'antibio-résistance(121)

Les bactéries peuvent se propager à travers le monde y compris dans les zones reculées (figure 60). Elles peuvent se transmettre par différents moyens : consommation de produits carnés, épandage de fumier sur les cultures ou via le système d'arrosage si les eaux sont contaminées. L'homme contribue lui aussi à la dissémination lorsqu'il s'infecte par une bactérie multi-résistante, il peut alors la transmettre lorsqu'il tousse ou par un contact rapproché comme une poignée de main. Il peut également porter sur lui des bactéries multi-résistantes qui pourront être acheminées à travers le monde via les transports comme l'avion.(17)

L'endroit où l'on trouve le moins de bactéries multi-résistantes reste l'hôpital mais ceci est liée aux conditions drastiques d'hygiène.

Pour témoigner de cette facilité de propagation qu'ont les bactéries, en 2008 en Suède, on a identifié une bactérie résistante (*Klebsiella Pneumoniae*) porteuse du gène New Delhi Metallo-bêta-lactamase-1 (carbapénémase NDM-1) chez un patient d'origine indienne, désormais à l'heure actuelle cette bactérie est présente dans plus de 70 pays dans le monde.(122)

Dans 1 infection résistante sur 5, les bactéries proviennent de la nourriture ou des animaux mais ce ne sont pas les seuls agents de dissémination. Une étude a suivi des voyageurs suédois, chez qui près d'un quart des personnes de retour en Suède sont porteurs de *E. coli* plasmide CTX (codant pour une BLSE) alors qu'initialement, leur *E. coli* n'avait pas ce plasmide.(123)

Les schémas suivant reprennent cette même bactérie (plasmide CTX) et sa dissémination entre 2002 et 2007, on s'aperçoit bien qu'il faut peu de temps à cette bactérie pour se propager à la totalité du monde (figure 61).

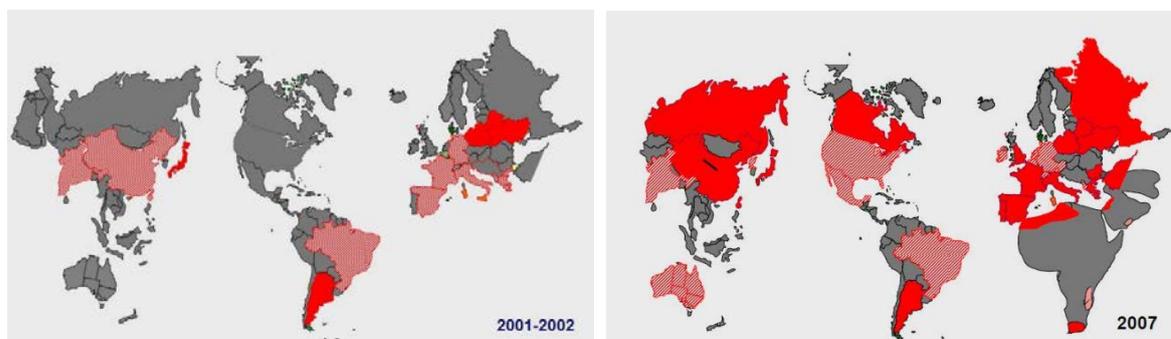


Figure 61 : Comparaison de la présence d'*E. coli* produisant une  $\beta$ -lactamase de spectre étendue sous dépendance du gène CTX.

On peut résumer les transmissions des résistances par le document fourni en annexe, celui-ci a été conçu par le CDC afin de sensibiliser les américains aux problèmes de l'antibio-résistance.

Nous allons maintenant voir comment agissent les antibiotiques afin de mieux comprendre pourquoi ils sont tant impactés par les résistances.

#### **IV. Les solutions à cette crise :**

Nous allons aborder dans cette partie les solutions mises en place pour tenter de lutter contre les résistances. Commençons par les propositions envisagées par l’OMS.

##### **A. Solutions apportées par l’OMS :**

La résistance aux antibiotiques est un processus qui menace la médecine actuelle et la viabilité à long terme d’une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Rappelons que si rien n’est fait, nous nous dirigerons vers une ère post-antibiotiques où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières car trop rares sont les produits de remplacement ou les nouvelles thérapies en développement.

En mai 2015, l’organisation mondiale de la santé a adopté un plan d’action mondial pour lutter contre les résistances aux antimicrobiens. Ce plan est constitué de 5 objectifs sur lesquels les pays devront se baser pour élaborer leur propre plan de lutte. Le premier objectif est de mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces. L’objectif suivant est de renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche. Il faut également réduire l’incidence des infections par des mesures efficaces d’assainissement, d’hygiène et de prévention des infections. Le quatrième objectif est d’optimiser l’usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale. Enfin dernier objectif, il faut dégager les arguments économiques en faveur d’investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.

En dépit des propositions et des initiatives de lutte contre la résistance aux antimicrobiens qui ont vu le jour depuis de nombreuses années, les progrès ont été lents parce que, d’une part, la surveillance et la notification ont été insuffisantes aux niveaux national, régional et mondial et, d’autre part, l’ensemble des pays n’ont pas bien pris conscience de la nécessité d’agir. (124)

Le but du plan d’action mondial est de continuer à disposer, le plus longtemps possible, de moyens performants de traitement et de prévention des maladies infectieuses sous la forme de médicaments sûrs et efficaces, de qualité garantie, utilisés de façon responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. Il est prévu que les pays élaboreront leur propre plan d’action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens en l’alignant sur le plan mondial.

L'OMS fourni également une trame pour l'ensemble des plans d'action nationaux qui devront se baser sur 5 grands principes.

Tout d'abord, l'engagement de l'ensemble de la société, tout le monde quelque soient les secteurs ou disciplines d'activité, doit participer à la mise en œuvre du plan d'action, et en particulier aux efforts visant à préserver l'efficacité des médicaments antimicrobiens moyennant des programmes de protection et de bonne gestion. En effet la résistance aux antibiotiques concerne tout le monde indépendamment du domicile, de la situation économique ou du mode de vie par exemple. Le plan devra aussi bien toucher le secteur de la santé humaine comme animale, l'agriculture ou encore la sécurité alimentaire.

Le second principe est de faire de la prévention une priorité. En effet, en évitant les infections, on évite d'utiliser les antibiotiques. On peut de plus, mener cette prévention à tous les niveaux, quel que soit le secteur d'activité y compris si les ressources sont limitées. L'hygiène et des moyens d'assainissement satisfaisants permettent également de ralentir l'apparition d'infections résistantes, plus dures à traiter. La prévention limite aussi les risques de propagations de ces infections résistantes.

Un autre point visé par l'OMS est l'accès aux antibiotiques. On cherche à préserver la capacité de traiter des infections graves par un accès équitable aux médicaments antimicrobiens existants et nouveaux tout en ayant un usage approprié de ces produits. Une mise en œuvre efficace des plans d'action nationaux et du plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens dépend aussi de l'accès, entre autres, aux établissements de santé, aux professionnels de la santé, aux vétérinaires, aux technologies de prévention, aux outils de diagnostic, y compris sur le lieu des soins, et au savoir, à l'éducation et à l'information.

Il faut aussi prendre des mesures durables. Tous pays devraient disposer d'un plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens qui comprenne une évaluation des besoins et ressources. Pour cela il faudra un investissement à long terme, notamment dans la surveillance, la recherche opérationnelle, les laboratoires, les systèmes de santé humaine et animale, les capacités de réglementation, et l'enseignement et la formation professionnels, à la fois dans les secteurs de la santé humaine et animale. L'engagement politique et la collaboration internationale sont indispensables pour promouvoir les investissements techniques et financiers qu'exigent l'élaboration et l'application efficaces de ces plans d'action nationaux.

Dernier point, l'OMS recommande une mise en place progressive des plans de lutte. Il est clair que les États Membres se situent à des stades très différents en matière de mise au point et d'application de plans nationaux. Pour permettre à tous les pays de progresser le plus possible dans l'application du plan d'action mondial, on s'attachera à faire preuve de souplesse dans les dispositions régissant le suivi et la notification afin que chaque pays puisse déterminer les mesures prioritaires à prendre pour atteindre chacun des objectifs stratégiques et appliquer des mesures pas-à-pas de façon à répondre à la fois aux besoins locaux et aux priorités mondiales.(124)

## B. Le cas français :

La France n'a pas attendu les recommandations de l'OMS pour mettre en place des plans de lutte contre les résistances et pour la préservation des antibiotiques. Deux plans ont déjà vu jour de 2001 à 2005 et de 2007 à 2010, qui visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Aujourd'hui, nous sommes dans le troisième plan national d'alerte sur les antibiotiques qui couvre la période 2011 à 2016. L'enjeu est de 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 médicament est utile mais exclusivement dans ces cas-là. On cherche à mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes. En d'autres termes, la mobilisation doit s'organiser autour d'une finalité : la juste utilisation des antibiotiques.(125)

Le succès de cette stratégie devrait se traduire par une baisse des prescriptions pour se rapprocher du niveau de consommation moyen constaté au niveau européen, cette baisse ne répondant pas à un objectif de régulation quantitative, mais étant une conséquence logique de la démarche de santé publique mise en œuvre.

La réduction durable de la consommation d'antibiotiques s'impose comme un enjeu de santé publique important pour réduire la pression de sélection globale qui s'exerce sur les bactéries. D'ailleurs ce 3<sup>ème</sup> plan de lutte prévoit un objectif de réduction de la consommation pour la durée du plan, celui-ci pourrait être de l'ordre de 25% sur cinq ans comme le préconisent les experts, soit une baisse de 36 millions d'unités (en 2013 environ 143 millions d'unités ont été consommées en France).

L'atteinte de cet objectif doit être le résultat d'une stratégie de juste utilisation des antibiotiques. Celle-ci s'articule autour de trois axes, qui se déclinent en 8 mesures et 22 actions :

- Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients ;
- Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques ;
- Axe stratégique III : promouvoir la recherche.

Nous allons voir dans le détail ces axes stratégiques pour bien comprendre les mesures mises en place. Il faut savoir que l'agence nationale de santé et du médicament (ANSM) est un partenaire important des plans mis en place par le ministère de la santé.

## **1. Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients :**

Pour augmenter l'efficacité de prise en charge des patients, il faut commencer par améliorer le dialogue entre le professionnel de santé et le patient. Le professionnel doit disposer des outils lui permettant de faire les bons choix, qu'il soit formé aux spécificités des infections bactériennes, de l'utilisation des antibiotiques et des phénomènes de résistance, mais aussi que le patient soit convaincu par la démarche du professionnel et par la solution thérapeutique qu'il lui propose.

Cet axe se traduit en 3 mesures :

### ***a) Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques :***

Il faudra par exemple développer des outils d'aide à la prescription et au diagnostic. L'ANSM est très impliquée car elle évalue les tests disponibles sur le marché et un rôle dans l'aide au développement des fabricants. Le but est d'augmenter l'accessibilité à ces tests et de généraliser leur utilisation. En ville, les généralistes utilisent le Streptotest®, un tests de diagnostic rapide de l'angine à streptocoque du groupe A (TDR), ils peuvent ainsi savoir s'ils doivent avoir recours aux antibiotiques pour traiter l'angine ou non quand il s'agit d'angines virales.(126)

### ***b) Informer et former les professionnels de santé :***

En effet, ce sont les professionnels de santé qui sont en première ligne, il faut donc qu'ils comprennent bien les enjeux d'une juste utilisation des antibiotiques. Il faudra donc intervenir lors de la formation initiale et pendant leurs années de pratiques via le développement personnel continu afin de les sensibiliser tout au long de leur carrière aux problèmes rencontrés par les antibiotiques.

### ***c) Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge :***

Tout comme dans les plans précédents, des campagnes d'information du grand public sont mises en place. L'objectif est à la fois d'informer les citoyens sur les niveaux de risque sanitaires liés aux résistances et au mésusage des antibiotiques et de susciter leur adhésion à la stratégie de juste utilisation des antibiotiques.

## **2. Préserver l'efficacité des antibiotiques :**

Ici, il ne s'agit pas d'évaluer l'efficacité des antibiotiques mais bien de mettre en œuvre des mesures permettant de préserver nos antibiotiques. Pour cela, il nous faut mieux connaître les menaces pesant sur ces derniers. Cet axe se décompose également en 3 mesures :

**a) Renforcer la surveillance des consommations et des résistances :**

Il faut une surveillance du type de bactérie, de l'antibiotique utilisé pour traiter la bactérie tout en regardant aux différentes échelles : nationale, régionale, locale. On sait que certaines familles d'antibiotiques sont plus génératrices de résistances, il faudra donc bien surveiller l'évolution des résistances dans ces familles. Le but est aussi d'identifier les couples bactéries – antibiotiques qui sont à risques afin de mieux observer leur évolution dans le temps.

L'ANSM réalise chaque année un rapport national des consommations d'antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Elle jouera ainsi un rôle essentiel pour évaluer si l'objectif de réduction de la consommation de 25% en cinq ans est atteint ou non. Bien sûr, l'ANSM ne travaille pas seule dans le recueil des données, elle agit conjointement avec les différents réseaux de surveillance dont l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'ECDC.(127)

**b) Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens :**

Réduire la pression de sélection est un enjeu crucial, il faut l'aborder par 3 mesures complémentaires.

Tout d'abord, l'effet combiné des différents plans mis en place depuis 2000 devrait faire baisser la pression de sélection puisque ces plans conduisent à une diminution de la consommation d'antibiotique.

Le second point est d'assurer un suivi spécifique des antibiotiques surtout ceux qui sont le plus générateurs de résistances (c'est le cas par exemple des carbapénèmes, des fluoroquinolones, des céphalosporines de troisième génération). Il faut également sensibiliser les prescripteurs pour qu'ils limitent l'utilisation de ces antibiotiques. Le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 a donné pour mission à l'ANSM d'identifier et de lister l'ensemble des antibiotiques présentant une forte pression de sélection et d'assurer une mise à jour régulière de cette liste. Finalement, il faut aussi diminuer la pression de sélection issue du domaine vétérinaire. En effet, la lutte contre les résistances aux antibiotiques passe aussi par une lutte du mésusage des antibiotiques dans le monde animalier. Il est important de promouvoir les intérêts de la santé humaine auprès des acteurs de la santé animale et de l'environnement.(125)

### **c) Encadrer la dispensation des antibiotiques :**

L'encadrement de la dispensation des antibiotiques prend des formes différentes à l'hôpital et en ville :

Tout d'abord, pour les établissements de santé, outre la généralisation de la prescription nominative, la piste retenue consiste à établir un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée. Chaque établissement, en fonction du contexte local, devra établir sa propre liste, incluant obligatoirement ce socle d'antibiotique (de réserve) et à prévoir une réévaluation du traitement à 48-72h et 7-10 jours pour tous les antibiotiques.

C'est l'une des missions attribuées à l'ANSM qui doit donc déterminer ce socle national minimal d'antibiotiques de réserve à dispensation contrôlé.

Cette liste des antibiotiques de dernier recours devra être mise à jour régulièrement car elle sera essentielle dans les situations de multi-résistance, ils devront donc être préservés dans le seul cadre des infections résistantes. Leurs modalités de prescription et de dispensation doivent donc faire l'objet d'un encadrement renforcé pour limiter leur utilisation aux bonnes situations.

Dans ces démarches visant à une juste prescription d'antibiotiques, l'ANSM prendra également en compte la volonté de généralisation des référents antibiotiques, inscrite dans le plan, il s'agit d'un médecin clinicien assurant une activité transversale de conseils en infectiologie et de gestion de l'utilisation des anti-infectieux au sein d'un établissement de soins. Sa compétence est reconnue et sa personnalité acceptée par les autres prescripteurs.(128)

Pour ce qui est du cas de la ville, une liste nationale d'antibiotiques de dernier recours, dont la prescription doit être limitée aux situations dans lesquelles ils sont indispensables est à élaborer.

### **3. Promouvoir la recherche :**

Il s'agit du troisième axe stratégique proposé dans le 3<sup>ème</sup> plan de lutte français. La promotion de la recherche vise à assurer en permanence la disponibilité effective d'un panel d'antibiotiques efficaces, tout en essayant de freiner la multiplication des situations pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Cet axe propose une seule mesure qui permet de définir les priorités en matière de recherche. En effet, au-delà de la protection des thérapies existantes, il ne faut pas s'arrêter là, il faut stimuler la recherche et le développement de nouveaux produits efficaces.

Il s'agit d'améliorer la compréhension des mécanismes d'action des antibiotiques contre les bactéries et des causes et conséquences de l'apparition et de la diffusion des résistances. On a besoin aussi d'essayer d'identifier des alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes.

L'enjeu est donc de relancer la recherche car le nombre d'antibiotiques efficaces disponibles est en baisse (rappel : en France, il y a une baisse de 15% au cours des 10 dernières années du nombre d'antibiotiques disponibles). En encourageant les chercheurs et les laboratoires à réinvestir dans ce secteur, de nouveaux traitements pourront voir le jour pour lutter notamment contre les bactéries qui sont actuellement hautement résistantes.

Il est également important de favoriser le développement de tests de diagnostic rapides et de renforcer les capacités de tous les laboratoires de microbiologie dans la détection phénotypique de certaines résistances.

Enfin, des actions de recherche sont également à conduire dans le champ des sciences humaines et sociales, afin par exemple de mieux cerner les déterminants de la consommation d'antibiotiques ou encore d'évaluer les conséquences médico-économiques du développement des résistances bactériennes aux antibiotiques.

#### 4. Résumé :

### 13 mesures pour maîtriser l'antibiorésistance

**Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé**

**Mesure 1** • Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance

**Mesure 2** • Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance

**Mesurer et surveiller l'antibiorésistance**

**Mesure 10** • Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et des consommations antibiotiques et de ses résultats

**Mesure 11** • Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données

**Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques**

**Mesure 3** • Apporter une aide à la juste prescription des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale

**Mesure 4** • Inciter les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement

**Mesure 5** • Encourager un bon usage des antibiotiques

**Mesure 6** • Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale

**Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance**

**Mesure 12** • Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance

**Mesure 13** • Coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance

**Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance**

**Mesure 7** • Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences

**Mesure 8** • Faire converger le soutien à la recherche et l'innovation en renforçant le partenariat public-privé

**Mesure 9** • Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance

Figure 62 : 13 mesures pour maîtriser l'antibio-résistance. Sources : ASNM

### C. Renforcement des programmes de surveillance :

Un des points clé pour la lutte contre l'antibio-résistance est le renforcement des moyens de surveillances. En effet dans son rapport, l'OMS mentionne à plusieurs reprises des lacunes dans la récolte des données. Ce manque d'information conduit parfois à ne pas permettre d'interprétation quant à la survenue d'une bactérie résistante par exemple. On comprend mieux pourquoi l'OMS insiste pour que chaque continent (l'OMS a découpé le monde en 6 grandes zones : figure 63) puisse avoir un système de surveillance de qualité. Différents moyens de surveillances ont donc vu le jour afin de suivre les évolutions de consommation et la propagation des bactéries résistantes.

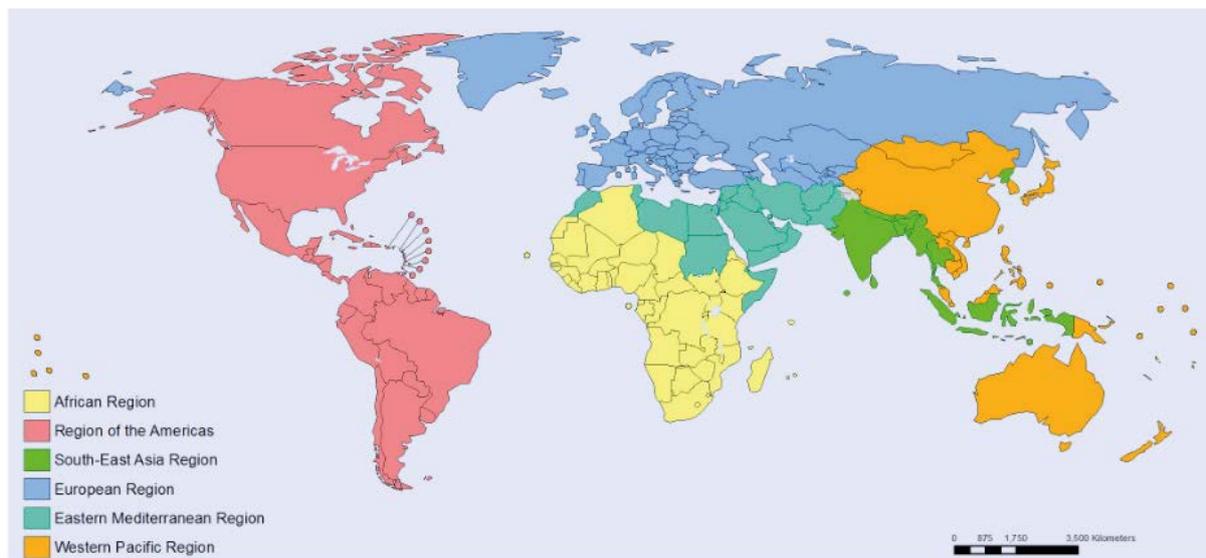


Figure 63 : Découpage du monde par l'OMS

En Europe, face à cette menace mondiale, l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont inclus la résistance bactérienne dans leurs priorités, nous avons donc un système rodé. De fait, il importe que la lutte contre les résistances bactériennes soit coordonnée au-delà des seuls Etats, et que la France participe aux actions engagées dans le cadre des instances internationales. D'ailleurs, l'Union Européenne a adopté en juin 2016 une résolution visant à renforcer l'action des Etats membres. Au niveau international, une résolution a été adoptée récemment par l'Assemblée générale des Nations Unies.(129)

Il est nécessaire d'assurer la pérennité de la transmission des données françaises et européennes auprès des réseaux de surveillance des résistances, ces organismes sont : l'European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) et l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSS-Net), deux réseaux désormais sous la responsabilité de l'ECDC. En effet, la surconsommation d'antibiotique est liée à l'apparition de clones de bactéries résistants, on comprend bien pourquoi ESAC et EARSS-Net sont deux réseaux étroitement en relation avec l'ECDC.

Dans certains pays, les antibiotiques sont disponibles à la vente et peuvent être obtenus sans prescription, il est donc important d'avoir un moyen de mesure de la consommation globale en antibiotique. C'est le cas notamment de la zone Américaine où près d'un état sur deux vend des antibiotiques sans prescription. L'Europe est donc dotée d'un système déjà effectif, mais c'est loin d'être le cas dans le reste du monde. Les pays les plus défavoriser sont ceux qui fournissent le moins de données de consommation d'antibiotique et sur l'antibio-résistance mais ce constat est à corrélér avec le manque de moyen qu'ont ces pays pour fournir de tels réseaux de surveillance. Par exemple pour la région africaine sur les 47 pays de cette zone, seuls 8 pays ont participé à la collecte des informations sur les résistances et un seul pays déclare avoir un plan national de lutte. Pourtant les résistances sont bien présentes et se développent sur ce continent ; le choléra, les méningites et la tuberculose sont des maladies à traiter prioritairement dans cette zone du monde et ce sont des maladies portées par des bactéries dont certaines colonies peuvent être résistantes. (130)

#### **D. Programme de sensibilisation du grand public :**

Afin de combattre la résistance aux antibiotiques, l'OMS recommande de grande campagne de sensibilisation pour une meilleure utilisation des antibiotiques. En effet, il est important que tout le monde soit concerné par ce problème de santé, en luttant ensemble les résultats se feront sentir plus rapidement. Les professionnels de santé ont leur rôle à jouer pour informer le grand public, il faut les soutenir dans cette démarche en mettant à leur disposition le plus d'outils de communication possible.

Là encore une fois, pour ce qui est du cas de l'Europe, nous sommes plutôt de bons élèves, la plus part des états membres ont déjà des programmes de sensibilisation en cours. Néanmoins, c'est loin d'être le cas pour les autres zones du monde. Des initiatives isolées existent mais la nécessité de coordonner l'effort est important pour faire passer le message car l'OMS a constaté que malgré les campagnes publicitaires d'information, le monde globalement n'est pas conscient que la résistance aux antibiotiques est un danger pour l'Homme et qu'il faut vite mettre en place des moyens pour lutter contre cette crise. Par exemple, il existe toujours une croyance que les antibiotiques sont efficaces sur les infections virales alors que bien sûr ce n'est pas le cas.(131)

En mai 2015, la Soixante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé a adopté un plan d'action mondial pour combattre le problème grandissant de la résistance aux antibiotiques et aux autres médicaments antimicrobiens. L'un des principaux objectifs de ce plan est de faire mieux connaître et mieux comprendre la résistance aux antimicrobiens grâce à une action efficace de communication, d'éducation et de formation. Le thème de la campagne – Antibiotiques: à manipuler avec précaution – exprime le message principal selon lequel les antibiotiques sont une ressource précieuse qu'il faut préserver. Ils doivent être utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement lorsqu'ils sont prescrits par un professionnel de la santé humaine ou animale dûment autorisé à exercer. Un traitement antibiotique ne doit jamais être partagé ou mis de côté pour plus tard. Dans son plan, l'OMS a lancé la

semaine de mobilisation contre l'antibio-résistance. Cette semaine mondiale a pour but de mieux faire connaître le phénomène mondial de résistance aux antibiotiques et d'encourager le grand public, les personnels de santé et les décideurs à adopter les meilleures pratiques afin d'éviter l'apparition d'une résistance aux antibiotiques et que celle-ci ne continue à se propager. Elle a lieu courant novembre, en 2016 il s'agissait de la semaine du 14 au 20 novembre.(132)

L'OMS encourage tous les États Membres, les partenaires dans le domaine de la santé et les étudiants à participer à cette campagne et à mieux faire connaître le phénomène de la résistance aux antibiotiques. Diverses ressources sont disponibles pour l'organisation de campagnes locales et plusieurs supports supplémentaires seront mis à disposition dans les jours qui précéderont l'événement.

Il faut donc plus de campagne d'information émanant à la fois des politiques que des agents de terrain que sont les professionnels de santé. L'éducation a également son rôle pour sensibiliser l'ensemble de la population.

La vaccination est un point clé à ne pas délaissé car certaines infections peuvent être évitées par ce procédé (vaccination pour le pneumocoque par exemple), or depuis quelque temps la vaccination est de plus en plus contestée au sein même des français et seul le vaccin pour la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite (DTP) est obligatoire. Les professionnels de santé doivent tout faire pour relancer les campagnes de vaccination car il s'agit d'une solution de lutte contre l'antibio-résistance.

En parallèle de cette sensibilisation du grand public au problème de l'antibio-résistance, des programmes de préventions et de contrôle de la propagation des résistances sont aussi essentiels. Sans des mesures d'hygiènes et sanitaires efficaces, les infections peuvent se répandre rapidement à travers les hôpitaux, les pays ou à travers le monde via les transports et le commerce. Là encore des disparités entre les pays sont à notées, dans certaine région des pays ont déjà mis en place des programmes d'hygiène pour contrecarrer les résistances alors que d'autres n'en ont pas (encore).(130)

## **E. Rationalisation de la recherche :**

### **1. La recherche en crise :**

Il y a une faible probabilité de réussir à développer un antibiotique à partir d'un composé candidat (molécule chef de file) qu'on aurait identifié lors des études précliniques, il semble donc essentiel d'avoir une plateforme capable de générer des composés candidats fiables. Presque tous les antibiotiques utilisés aujourd'hui sont des composés découverts pendant l'âge d'or des antibiotiques c'est-à-dire des années 1940 à 1960. La plus part de ces composés ont été découverts en effectuant un screening ou criblage des actinomycètes provenant d'échantillon de sol, on parlait alors de la « plateforme de Waksman ». Mais la découverte de produit naturel est devenue difficile à réaliser en raison de la difficulté croissante d'identifier de nouvelles classes d'antibiotiques face aux composés qu'on connaît déjà.

En effet, petit à petit les retombées de l'extraction des streptomycètes dérivés du sol (et d'autres actinomycètes) ont diminué en raison de la redécouverte de composés connus, et donc cette première plateforme a été abandonnée. En parallèle, les résistances aux antibiotiques commencent à émerger mais les modifications sur les antibiotiques déjà existant ont permis de produire de nouveaux analogues actifs. Rappelons que le dernier antibiotique découvert provenant d'une nouvelle famille les lipopeptides est la daptomycine (1986) qui sera utilisé qu'à partir de 2003. Nous arrivons donc aux portes des années 1990, années durant lesquelles les résistances vont se développer au dépend des antibiotiques disponibles.

Pourtant des efforts ont été faits dans les années 1990 pour développer des plateformes de hautes technologies capables de trouver de nouveaux candidats antibiotiques. Ces plateformes vont chercher ce dernier en effectuant un haut criblage des bibliothèques de composés synthétiques sur des cibles définies tout en rationalisant la conception moléculaire du médicament. Il était essentiel d'utiliser des protéines bactériennes conservées (trouvées à partir de la génétique) comme cible pour le criblage et bien sûr de fournir un composé biodisponible (en cherchant par exemple à fournir des molécules respectant la règle des 5 de Lipinski). Les industries pharmaceutiques ont répondu à l'élévation de l'antibio-résistance en se focalisant sur le développement de nouveaux antibiotiques synthétiques mais malgré tout, ces plateformes ont échoué en raison de problèmes tels que l'identification de produits synthétiques qui pourraient pénétrer efficacement les cellules bactériennes. Aucun composé n'a donc été trouvé, le développement de nouveaux antibiotiques a décliné et beaucoup de grands groupes industriels du médicament ont abandonné cette recherche.

Ne trouvant pas de nouveaux composés, quelques industriels ont continué à chercher de nouveaux analogues des antibiotiques à partir de ceux qu'on connaît déjà. Ainsi des molécules comme la colistine délaissée lors de sa découverte car trop toxique, est revenue sur le marché pour traiter des infections résistantes en impasse thérapeutique. Les résistances vont ainsi prendre le dessus sur l'apparition des nouveaux antibiotiques et globalement sur l'antibiothérapie.(38)

## **2. Les solutions :**

Il est certain qu'il faut une plateforme de recherche afin de trouver de nouveaux composants efficaces, cependant il faut se servir également de ce que l'on a pu constater lors de la mise sur le marché des antibiotiques : des résistances sont vite apparues après leur utilisation sur le grand public, il faut donc pour avoir une chance réaliste de succès avoir plusieurs molécules en développement. Actuellement, il n'y a pas de proposition de formulation d'association d'antibiotique, en effet, on pourrait combiner dans un même comprimé deux antibiotiques avec deux cibles distinctes pour plus d'efficacité. Les seules combinaisons connues pour les antibiotiques sont sur le mode de l'Augmentin® où l'on associe un antibiotique (une pénicilline, l'amoxicilline) et un inhibiteur enzymatique (l'acide clavulanique ici). Les combinaisons d'antibiotiques pourrait concerner les nouveaux antibiotiques ce qui les préserveraient des résistances plus longtemps que s'ils étaient utilisés seuls.

Un autre point de vue envisageable est celui de la conception de pro drogue, des chercheurs s'intéressent à ce mode de fonctionnement car il peut cibler la bactérie sans toucher à son hôte. En effet, on peut produire une prodrogue qui sera activée par le système enzymatique bactérien. Le composé actif peut alors toucher sa cible qui n'a aucune relation avec l'enzyme qui active la prodrogue. (133) De tels composés existent déjà, pour traiter *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, on utilise l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthionamide et le métronidazole qui sont tous des prodrogues activées par la bactérie. En réalité si l'on veut faire une prodrogue parfaite, il faut pouvoir avoir un composé qui une fois activé n'est pas spécifique d'une mais de plusieurs cibles pour plus d'efficacité. Une plateforme dans les années 50 a déjà fait des recherches sur les prodrogues mais cette plateforme a également connu sa fin tout comme la plateforme de Waksman. L'une des raisons est peut-être du fait de l'élimination des composés dit « nuisibles » des bibliothèques car ils n'ont pas de cible spécifique, on a ainsi éliminé certains antiseptiques, des agents de réductions et des détergents. Or certaines molécules comme le métronidazole qui a plusieurs cibles d'action, sont considérés comme nuisibles or ce sont pourtant des prodrogues. Il semble donc que cette plateforme ne demande qu'à être remise au goût du jour pour fournir de nouveaux anti infectieux.(38)

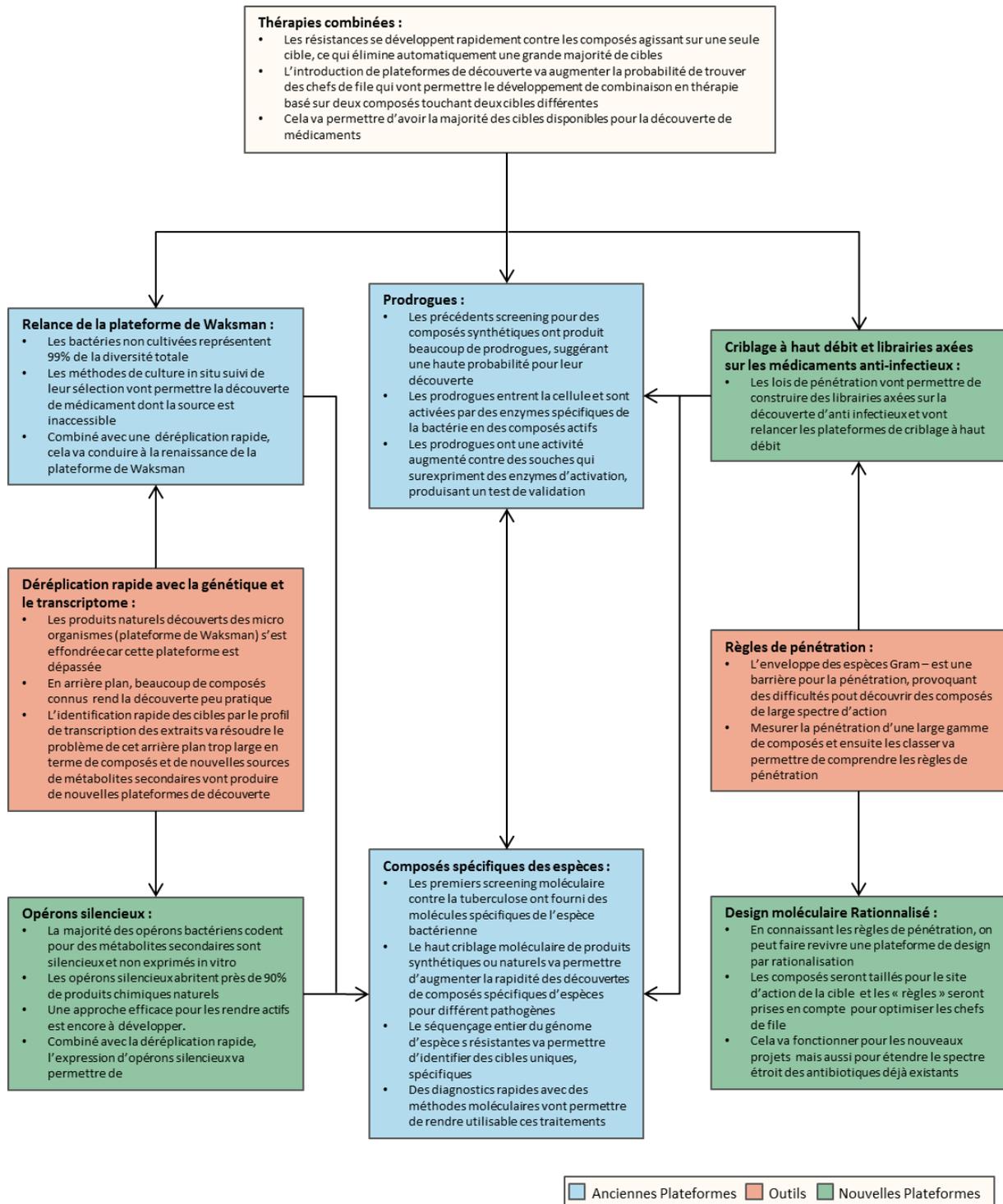
Il est à noter également que Domagk, lors de sa découverte du Prontosil® effectuait des tests sur des souris afin de voir l'efficacité (et d'évaluer la toxicité) de ce composé. S'il avait à l'époque réalisé des tests in vitro, il n'aurait pas trouvé le Prontosil® car ce médicament est clivé par les bactéries intestinales, activant la prodrogue dans l'intestin. Néanmoins, à l'heure actuelle, l'utilisation de modèle vivant pose des problèmes d'éthique mais on connaît des modèles se rapprochant de la physiologie des mammifères pour tester de nouveaux composés. Par exemple le *Caenorhabditis elegans*, un vers dans lequel on trouve des concentrations en médicament proches de celle du plasma de l'Homme.(134)

On peut également se baser sur la découverte des médicaments contre la tuberculose comme la bédaquiline. Cette molécule est issue d'un criblage sur *Mycobacterium smegmatis*, une bactérie proche de l'agent de la tuberculose mais plus adaptée à la chercher (cette bactérie se multiplie plus rapidement que sa consœur). La bédaquiline est spécifique des mycobactéries, dans son mode d'action, elle touche une voie qui ne concerne pas les autres bactéries sur lesquels ce produit sera donc inefficace. C'est un avantage important car cela minimise les effets indésirables sur le microbiote intestinal de l'Homme tout en limitant le risque d'apparition d'une bactérie résistante dans le tractus gastro intestinal. Nous verrons ce médicament dans les alternatives thérapeutiques, un peu plus loin.

Une autre solution est la production d'inhibiteur de pompe d'efflux, car on sait que le défaut des nouveaux composés c'est leur pénétration. On a ainsi trouvé un composé, le MC-207110, en effectuant un criblage sur des molécules commerciales. Ce composé cationique permet de restaurer l'activité des fluoroquinolones dans le traitement de *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie connue pour exprimer (voire surexprimer) des pompes d'efflux. Les fluoroquinolones n'étant pas évacuées par la cellule bactérienne, on récupère l'activité de cet antibiotique qui va pouvoir éliminer le *Pseudomonas*. Le but est donc d'établir des règles de pénétration des antibiotiques (un peu comme la règle de Lipinski) pour fournir une librairie de molécules à tester.

Il faut également rechercher des sources de composés naturels antibactériens comme on faisait du temps de Waksman. On sait que la plus part des antibiotiques proviennent d'échantillon de sol provenant de divers endroit (la vancomycine par exemple a été découverte dans un échantillon de sol venant d'Asie du sud-est). On a par ailleurs trouvé des composés antimicrobiens dans l'océan (sporolide A et B synthétisé par un actinomycète vivant dans les sédiments marins). Il est donc important d'étendre les recherches pour tenter de découvrir de nouveaux composés naturels car c'est ainsi que la plus part des antibiotiques ont été découvert.

Les solutions sont résumées dans la figure 64.



**Figure 64 : Plateformes pour la découverte de nouveaux antibiotiques. Les nouveaux outils (en rouge) vont permettre le développement de plateformes de découverte efficaces. Les anciennes plateformes (en bleu) peuvent être relancées et de nouvelles (en vert) peuvent être développées. Une fois que les plateformes commencent à produire des composés candidats de manière fiable, le développement de thérapie combinée sera alors possible (en blanc). Source : Lewis et al, Platforms for antibiotic discovery (38)**

### 3. Que font les industriels ?

De nombreux programmes voient le jour actuellement, nous citerons donc les plus importants.

En mai 2012, un programme a été lancé pour mobiliser les industriels à chercher de nouveaux antibiotiques. Ce programme intitulé « New Drugs for Bad Bugs » permet de mettre à disposition 223 millions d'euros pour accélérer les développements cliniques d'antibiotiques pour les bactéries résistantes prioritaires. En février 2013 deux autres projets ont été adoptés : le projet COMBACTE (combattre les résistances bactériennes en Europe) et TRANSLOCATION (contre les entérobactéries).(135)

Les industriels réinvestissent également dans le développement de 109 nouveaux antibiotiques : 69 sont dans les premières phases de développement, 31 en phase II, 9 en phase III, 3 en phase d'autorisation. Une réflexion est en cours. Elle est menée par des experts internationaux, mandatés par David Cameron et vise à aider les laboratoires à développer de nouveaux antibiotiques.(136)

Les industriels soutiennent l'approche « One Health / Une seule santé », fondée sur une collaboration intersectorielle et interdisciplinaire pour renforcer les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement et permettre un usage raisonné des antibiotiques.

### 4. La teixobactine : molécule exemplaire :

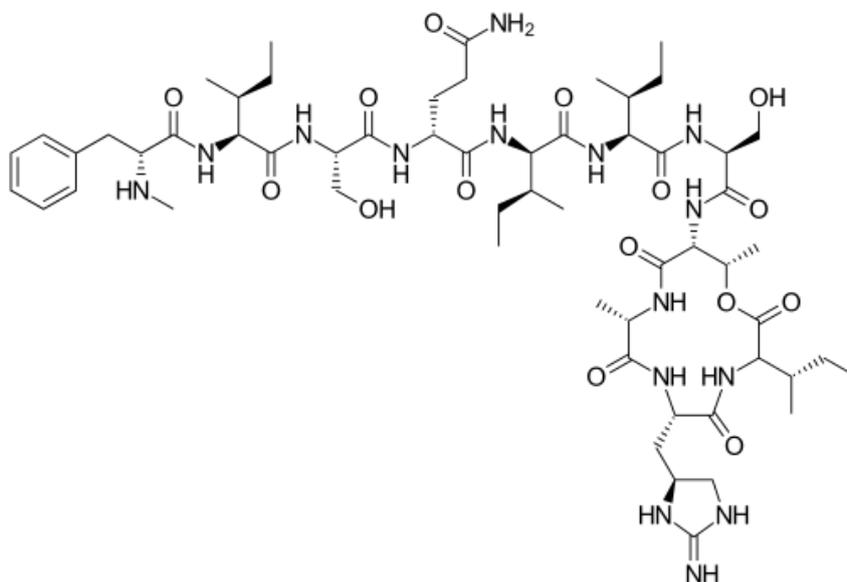


Figure 65 : Représentation de la Teixobactine

Dans un contexte des résistances, des découvertes sont nécessaires pour luter face à cette crise. Losee Ling (de la firme NovoBiotic Pharmaceuticals) et ses confrères américains et allemands ont cherché de nouvelles molécules dotées d'une activité antibactérienne.

La mise au point d'antibiotiques a reposé jusqu'ici sur l'identification de substances produites naturellement par des micro-organismes présents dans le sol. C'est précisément ce que faisait Waksman à travers sa plateforme de recherche. Les substances naturelles découvertes des sols présentent l'avantage d'être le fruit d'une longue évolution qui leur permet de pénétrer dans les bactéries ciblées bien mieux que des produits de synthèse. Mais la contrainte est qu'il était nécessaire de se limiter aux micro-organismes cultivables en laboratoire. Et c'est bien là le problème, on ne découvre plus de candidats susceptibles d'avoir une activité antibiotique puisqu'en effet les chercheurs ont faits le tour des composés par le passé. C'est précisément là que l'équipe américano-allemande a réalisé une percée, grâce à l'utilisation d'un dispositif miniaturisé très innovant, l'iChip : une puce multicanaux.(137)

Un échantillon de sol herbeux prélevé aux Etats-Unis, a été dilué de telle façon qu'à peu près une seule cellule bactérienne aille se nicher dans un minicanal. Puis ce dispositif a été recouvert de deux membranes semi-perméables et replacé dans le sol. Au bout d'un mois, près de la moitié des cellules avaient donné naissance à une colonie, alors que 1 % seulement de cellules poussent avec la méthode de culture classique dans un milieu de culture. Les colonies ont ensuite été mises en culture in vitro.

Dans un second temps, quelques 10 000 cultures isolées ont été testées sur des plaques recouvertes de staphylocoques dorés afin de détecter une éventuelle activité antibiotique. Cela a été le cas avec l'extrait d'une nouvelle espèce bactérienne, baptisée *Eleftheria terræ*. Les chercheurs ont par la suite identifié la molécule responsable de cette action sur le staphylocoque, et l'ont appelée la teixobactine. Elle agit en s'attaquant à la membrane des bactéries qui ont une paroi épaisse comme les bactéries Gram +, un mécanisme d'action donc similaire à la vancomycine. La teixobactine inhibe en effet la synthèse de la paroi en se liant sur un motif très conservé du lipide II (précurseur du peptidoglycane) et du lipide III (précurseur des acides téichoïques).

La teixobactine a été testée chez des souris infectées par le staphylocoque doré, par le pneumocoque, par *Clostridium difficile* ou par le bacille de Koch, agent de la tuberculose, pour chacune de ces bactéries. En plus de son efficacité, son profil de tolérance est plus intéressant que celui de la vancomycine avec pour le moment moins d'effets indésirables notés sur les souris.

Il faut maintenant attendre la suite des études et plus particulièrement les phases cliniques pour témoigner de sa sécurité et bonne tolérance si on l'utilise chez l'Homme. A supposer que toutes ces étapes soient franchies, le nouvel antibiotique pourrait apparaître sur le marché d'ici 2020.(138)

## F. Les alternatives thérapeutiques :

Nous allons commencer par voir les dernières nouveautés en terme d'antibiothérapie (la plus part ont eu leur AMM en 2015) puis nous verrons les alternatives aux antibiotiques pour lutter contre les infections (résistantes).

### 1. De nouveaux antibiotiques face aux bactéries résistantes :

#### a) *Sirturo*<sup>®</sup> - Bédaquiline :

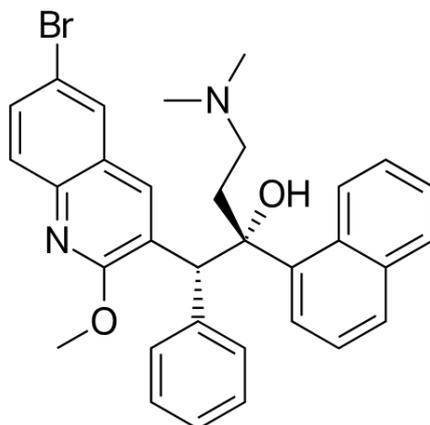


Figure 66 : Représentation du Sirturo - bédaquiline.

Situro<sup>®</sup> est un médicament découvert par les scientifiques de Janssen travaillant pour la firme Johnson et Johnson. Il s'agit du premier d'une nouvelle classe d'antibactériens dont le but est de traiter les tuberculoses multi-résistantes. Il est autorisé en décembre 2012 par l'agence américaine FDA.(139)

La tuberculose concerne plus de 2 milliards de personnes, il s'agit d'une épidémie mondiale. Chaque année c'est 9 million de nouveaux cas dont près de 500 000 sont touchés par les souches bactériennes multi-résistantes. Au final cette infection provoque la mort de près de 2 millions de personnes chaque année. (140)

La bédaquiline a une activité antimicrobienne spécifique, cette molécule inhibe la pompe à proton de *M. tuberculosis* en agissant sur son ATP synthase, enzyme importante car elle synthétise l'ATP à l'origine de toute activité nécessitant de l'énergie. La liaison a lieu au niveau de la sous unité C de l'ATP synthase, ce qui conduit au blocage de la synthèse d'ATP et à la mort bactérienne c'est donc un antibiotique bactéricide.(141)

**b) Sivextro® - Tedizolide :**

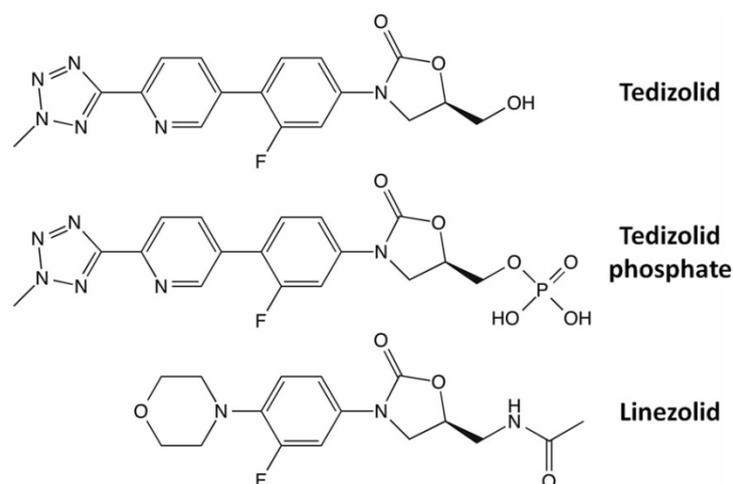


Figure 67 : Représentation du Tédizolide et du chef de file de la famille, le linézolide.

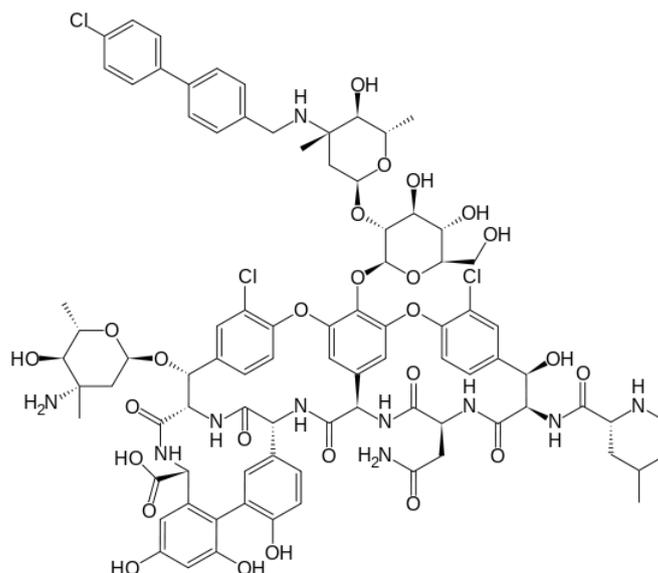
Sivextro® (tédizolide) est un nouvel antibiotique de la classe des oxazolidinones indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM). Cet antibiotique appartient à la famille des oxazolidinones et a été approuvé en 2015 par la FDA puis en France. La famille des oxazolidinones s'enrichit donc d'une nouvelle molécule après le linézolide sorti dans les années 2000.

Sur la base des résultats de 2 études comparatives versus linézolide (Zyvoxid®) ayant démontré la non infériorité du tédizolide, la Commission de la transparence a estimé, dans son avis du 21 octobre 2015, que le service médical rendu (SMR) de sivextro® était important uniquement chez les patients adultes ayant des IBAPTM sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et une résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.(142)

Le tédizolide est formulé sous forme d'un phosphate afin d'en augmenter la solubilité dans l'eau et sa biodisponibilité par voie orale. Il s'agit en fait d'une prodrogue dont le groupe phosphate sera clivé par les phosphatases de l'organisme pour libérer le tédizolide actif dans le sérum.(143)

En clinique, cette molécule s'est démontrée intéressante car elle réussit là où d'autres échouent notamment lorsque des résistances sont observées. Grâce à son activité in vitro sur le SARM ou encore sur *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire/hétérogène aux glycoprotéines (GISA/hGISA) ainsi que sur les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), le tédizolide est une molécule avec du potentiel qu'il nous faut conserver car des résistances au linézolide se développent de plus en plus.(144)

c) **Orbactiv® - Oritavancine :**



**Figure 68 : Structure de l'Orbactiv.**

L'Orbactiv® (oritavancine) est un lipoglycopeptide semi synthétique autorisé sur le marché français en 2015 dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes (IBAPTM). Néanmoins des études versus vancomycine ont démontré que son profil d'efficacité et de tolérance était similaires à ceux de la vancomycine (qui est son chef de file) ce qui explique que ce médicament n'ait pas de service médical rendu et qu'on le limite au cadre des IBAPTM.(145)

Il s'agit d'un antibiotique bactéricide dont l'effet dépend de sa concentration in vitro contre *S. aureus*, *S. pyogenes*, et *E. faecalis*. Lors des études on a observé trois mécanismes d'action. Tout d'abord l'oritavancine va inhiber la transglycosylation, étape importante de la synthèse de la paroi bactérienne en se liant aux peptides précurseurs du peptidoglycane. Ensuite il est capable d'inhiber une autre étape dans la synthèse de la paroi, la transpeptidation en se liant également à des peptides. Pour la transpeptidation, l'oritavancine va se lier aux segments peptidiques qui permettent de former les ponts interpeptidiques du peptidoglycane. Enfin cet antibiotique va provoquer une perturbation de l'intégrité membranaire (phénomène déjà observé avec la daptomycine) en occasionnant une dépolarisation puis une perméabilisation de la cellule bactérienne et entraînant ainsi la mort cellulaire.(145)

d) **Zerbaxa® - Ceftolozane + Tazobactam :**

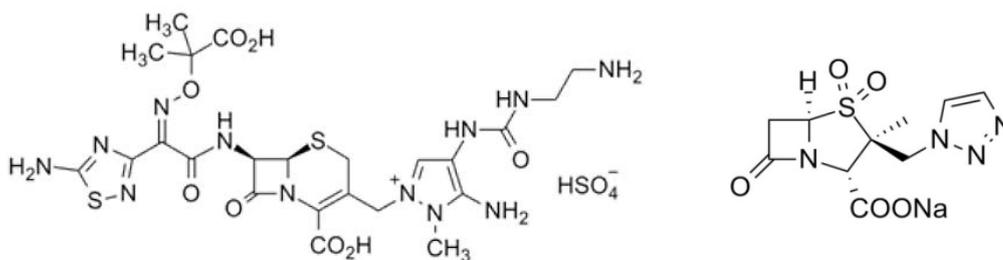


Figure 69 : Structure chimique du Ceftolozane (à gauche) et du Tazobactam (à droite)

Il s'agit d'un des derniers antibiotiques produit par l'industrie du médicament, le Zerbaxa®. Il est indiqué dans les infections intra abdominales compliquées (notamment parce qu'il y a résistances) mais également dans les infections urinaires compliquées.(146)

Zerbaxa® est une combinaison entre le ceftolozane et le tazobactam. Le ceftolozane est une molécule appartenant à la famille des céphalosporines qui agissent en inhibant la formation de la paroi bactérienne via une liaison aux protéines liant les pénicillines. Le ceftolozane est capable de se lier notamment aux PLP de *P. aeruginosa* et de *E. coli* lorsque cette protéine est mutée dans le cadre de résistance.

Le tazobactam est un inhibiteur irréversible de  $\beta$ -lactamase, il est capable d'inhiber la plus part des pénicillinases et céphalosporinases (qu'ils soient d'origine chromosomique ou plasmidique) d'où son intérêt en association avec le ceftolozane pour à la fois éviter la dégradation de la molécule active mais également pour limiter l'apparition rapide de résistance.(147)

Les chercheurs ont développé cette nouvelle céphalosporine dans le but d'améliorer la pénétration de la molécule à travers la membrane cellulaire, ce qui rend ce médicament efficace sur *P. aeruginosa* même lorsqu'il y a une d'augmentation des pompes d'efflux ou une diminution des porines.

On sait d'ores et déjà que le Zerbaxa® n'est pas efficace sur les bactéries synthétisant une métallo-béta-lactamase (NDM1) mais également sur *K. pneumoniae* lorsqu'il génère une carbapénèmase, l'antibiotique est alors détruit par ces enzymes malgré le tazobactam. En revanche il est très efficace sur les bactéries synthétisant des  $\beta$ -lactamases à large spectre (ESBL), on a d'ailleurs des taux de susceptibilité supérieurs à 90% dans la plus part des isolats testés.(148)

### e) Avycaz® - Ceftazidime + Avibactam :

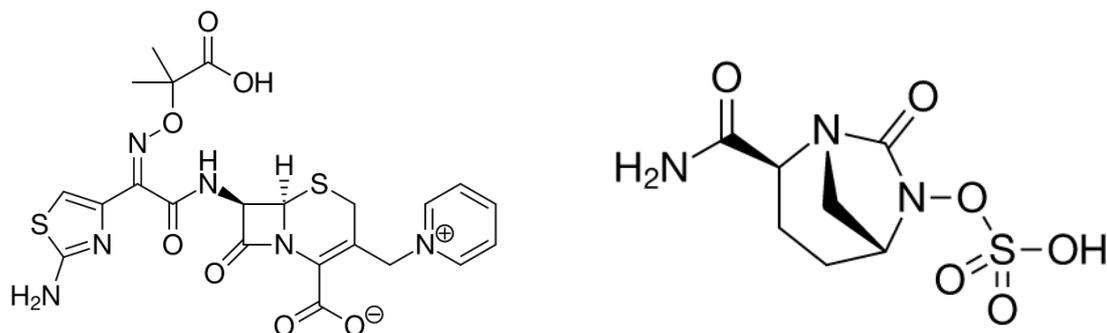


Figure 70 : Structure de la Ceftazidime (à gauche) et de l'Avibactam (à droite).

Cet antibiotique est également une association d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, la ceftazidime et d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase synthétique, l'avibactam dont la particularité est sa structure moléculaire sans noyau  $\beta$ -lactame. L'addition de l'avibactam permet comme précédemment d'augmenter le spectre d'activité de la céphalosporine afin de lui permettre d'agir sur les bactéries à Gram – comme le *Pseudomonas aeruginosa* ou les entérobactéries.(149)

Pour ce qui concerne ses indications, ce sont les mêmes que le couple précédent, il est utilisé pour traiter les infections intra abdominales compliquées ainsi que les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites).(150)

Ces deux derniers antibiotiques vont permettre d'épargner l'utilisation des carbapénèmes, fortement prescrit suite à l'apparition de bactéries produisant des  $\beta$ -lactamases de large spectre.(148)

Pour mieux lutter face aux résistances, d'autres méthodes thérapeutiques sont à envisager, certaines approches sont innovantes (la phagothérapie par exemple) tandis que d'autres sont connus depuis quelques années mais à remettre dans le contexte des résistances. Nous allons détailler une par une ces nouvelles thérapies.

## 2. La phagothérapie :

Les bactériophages sont des virus infectant et détruisant les bactéries. Découverts en 1915 par Frederick Twort, ils sont présents partout dans l'environnement, ils représentent la biomasse la plus importante de la planète en considérant qu'il y en aurait dix à cent fois plus que de bactéries dans l'environnement. Le spectre d'un phage est limité à une espèce bactérienne mais il existe de nombreux lysotypes au sein même des espèces. Donc pour pouvoir utiliser les phages, il est nécessaire d'avoir au moins un phage spécifique de la souche pathogène à traiter ou mieux encore avoir une association de phages spécifiques.(151)

On distingue deux types de phages, les phages lytiques utilisés dans la phagothérapie et les phages tempérés utilisés en biologie moléculaire mais non utilisés en thérapeutique. Les phages lytiques, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie. Ils détournent la machinerie bactérienne à leur profit pour se reproduire et se multiplier. Au terme du processus appelé cycle lytique, la bactérie éclate et plusieurs dizaines de nouveaux phages, identiques à l'original qui sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Véritables « tueurs professionnels », les phages lytiques sont les prédateurs naturels des bactéries. (152)

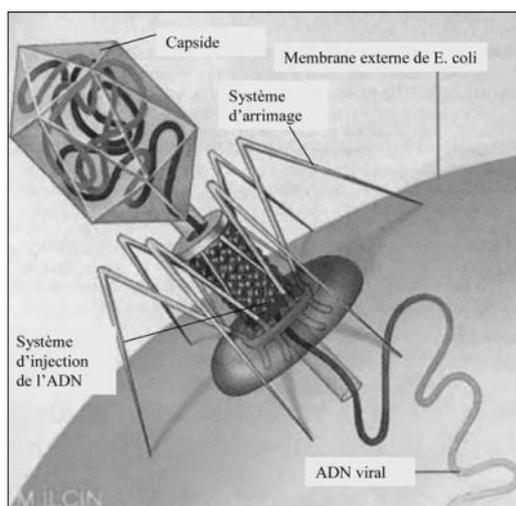


Fig. 3 - Structure du bactériophage T4, spécifique de la bactérie *Escherichia coli*.

#### Figure 71 : structure du bactériophage De E. Coli

En France la phagothérapie n'est pas reconnue officiellement comme thérapie anti infectieuse car peu d'expérimentations cliniques contrôlées ont été publiées. De plus du point de vue juridique, l'usage des bactériophages ne bénéficie d'aucun cadre réglementaire, les bactériophages n'existent donc pas aux yeux du législateur : ce ne sont ni des médicaments, ni des organes, ni des tissus, ni des vaccins, ni des dispositifs médicaux. Il faudra donc légiférer sur la phagothérapie pour qu'elle soit un jour utilisable en France. (153)

Les produits utilisés proviennent le plus souvent des pays de l'Est de l'Europe et plus particulièrement du laboratoire Eliava Phages situé en Géorgie depuis 2003. De nombreux essais sur modèles animaux ont montré l'efficacité de cette thérapeutique. Des résultats ont aussi été probants chez l'homme pour des plaies surinfectées par des bactéries multi-résistantes : *S. aureus* et *P. aeruginosa* notamment chez les brûlés.

Les phages seraient donc une alternative à l'utilisation des antibiotiques dans une situation de multi-résistance, il pourrait être la dernière arme à disposition des thérapeutes. On peut également envisager de les utiliser conjointement, antibiotique et bactériophage afin d'augmenter leur efficacité thérapeutique, il pourrait s'agir là d'une solution aux résistances.

### 3. L'apithérapie :

On utilise depuis longtemps les propriétés du miel pour traiter des plaies infectées. Jusque la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle aucune recherche n'a été faite sur le miel, c'est donc dans cet esprit que les scientifiques ont commencé à cataloguer ses propriétés biologiques et cliniques. En 1894 le miel est reconnu pour ses propriétés anti infectieuse mais il faut attendre 50 ans après pour que des publications européennes et américaines reconnaissent son intérêt lors de son application sur les blessures infectées ou non.

Lorsqu'il y a lésion cutanée, il y a une phase inflammatoire, une phase de prolifération et une phase de remaniement des cellules cutanées. Le miel agit à chacun des niveaux avec en plus des propriétés anti infectieuse contre le *S. aureus* par exemple (y compris le SARM), *E. Coli* ou encore *P. aeruginosa*.(154)

Ses propriétés anti bactérienne serait dûes à la présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, de méthylglyoxal et de défensine-1 d'abeille dans le miel d'abeille.(155)

Une méta-analyse faite sur plusieurs études portées sur l'efficacité du miel permet d'affirmer qu'une fois appliquée sur une brûlure, le miel raccourcit le temps de cicatrisation. Néanmoins plus de recherches sont à faire dans ce domaine car pour les autres types de blessures, rien n'est caractérisé. Encore ici, on pourrait envisager d'accompagner le traitement d'une plaie par un antibiotique et l'apithérapie, des études restent à réaliser pour montrer la non infériorité de cette association face à l'antibiotique seul dans le cadre du traitement des plaies infectées.(156)

### 4. L'asticothérapie :

Il s'agit d'une méthode de désinfection des plaies connues et utilisées depuis quelques siècles, d'ailleurs en France en 1557 lors du siège de St Quentin en Picardie, Ambroise Paré constate que les asticots d'une certaine mouche aident à la cicatrisation des plaies de blessés. Les asticots vont s'occuper de la chair nécrosée tout en stimulant le développement du tissu sain cicatriciel.(151)

Malgré plus de 100 publications sur le sujet entre 1930 et 1940, son utilisation va rester limitée en raison de l'apparition des antibiotiques. Il s'agit donc d'un moyen efficace pour désinfecter les plaies sans utiliser d'antibiotiques et efficace sur les bactéries sensibles et résistantes. Plus tard des essais contrôlés randomisés ont permis de valider cette thérapeutique un peu particulière. C'est en 2006 que l'AFSSAPS a délivré une autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation de larves d'asticots comme médication. Indiqué dans la détersion et la cicatrisation d'ulcères, escarres et plaies d'origine diabétique, il s'agit d'une alternative donc à l'antibiothérapie.(157)

## 5. Les peptides anti microbiens :

Les peptides anti microbiens sont de petites molécules à caractère anti infectieux. Plus de 400 ont été décrits dans la littérature, mais ce sont les peptides cationiques et plus particulièrement ceux issus des mammifères ou d'origine humaine qui intéressent le plus les chercheurs. Parmi ceux-ci, on trouve les défensines la cathélicidine, l'histatine, l'indolicidine par exemple qui peuvent être utilisés lors d'infections pulmonaires, cutanées ou digestives.(158)

Ces peptides interagissent rapidement avec la membrane bactérienne provoquant la lyse de cette dernière et donc la mort de la bactérie. Ces petites molécules dont la synthèse est réalisable à coût raisonnable peuvent agir en synergie d'action avec les antibiotiques. Parmi les problèmes rencontrés pour leur utilisation, notre tube digestif fourni des protéases qui peuvent détruire ces peptides, de plus il est possible d'observer des résistances tout comme pour les antibiotiques, les bactéries sont capables de s'adapter pour survivre.(151)

## 6. Transfert du microbiote :

Les traitements par antibiotiques ont un impact sur le microbiote intestinal qui peut être à l'origine de la sélection d'une bactérie pathogène, le *Clostridium difficile* responsable de colites pseudomembraneuses. Lorsque cela arrive, on met en place une nouvelle antibiothérapie en associant la vancomycine avec le métronidazole.(159)

Mais des échecs et des récives ont déjà été constatés, c'est ainsi qu'on a envisagé le transfert du microbiote. Il s'agit en fait d'un procédé de transfert du microbiote d'une personne saine vers une personne malade. Ce type de thérapie a été instauré dès 1958 par Eiseman et les résultats sont concluants, le patient malade retrouve au bout de quelque jours une flore normale non pathogène.(160) (161)

Bien que des publications concernant le transfert du microbiote commencent à se multiplier, la question se pose quant à l'administration de ces produits et de leur forme d'administration. En effet, le problème se pose dans la préparation du « médicament ». Il s'agit d'une alternative utilisable si ses effets sont un jour reconnus, des études sont d'ailleurs en cours aux Etats Unis.(162)

## V. Conclusion :

A la question, « la résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité », nous pouvons donc répondre qu'il ne s'agit pas d'un mythe mais bien d'une réalité. En effet, nous avons vu précédemment, certaines bactéries sont de véritables challenges thérapeutiques avec parfois des situations où aucun antibiotique n'est efficace. Chaque année, c'est près de 700 000 décès qui sont attribués à l'antibio-résistance dans le monde. Avec les moyens de transport existants de nos jours, il est beaucoup plus facile de circuler que par le passé, les bactéries résistantes ont suivi cette tendance en se propageant à travers le monde. Aucun pays n'est épargné, la propagation des résistances outrepassa les frontières.

Il s'agit d'un constat alarmant mais les autorités sanitaires mondiales et internationales interviennent pour mettre en place des mesures visant à améliorer la situation. C'est le cas de l'OMS qui a réalisé des recommandations relayées au niveau des pays. Ces recommandations sont le début d'un plan de lutte international contre l'antibio-résistance et donne les grandes lignes pour lutter contre l'antibio-résistance. Chaque pays est libre ensuite d'appliquer ses propres mesures. Il semble clair que les mesures d'hygiène et la vaccination sont à prendre au sérieux pour limiter la propagation des bactéries multi-résistantes. Il faut également limiter la consommation d'antibiotiques puisque celle-ci est intimement liée à l'apparition des résistances.

La réponse à l'inquiétude portée par les bactéries multi-résistantes est donc en train de faire réagir. La recherche jusqu'alors quasi arrêtée dans le domaine des antibiotiques, voit de nouveau jour, avec des industries à la recherche de nouvelles entités moléculaires.

Le pharmacien a son rôle à jouer dans cette lutte, d'ailleurs en 2014 Marisol Touraine propose une phase test dans le sud de la France avec près de 100 officines participant à la délivrance unitaire des antibiotiques. On pourra ainsi baisser les risques d'apparitions de résistance liée au phénomène de l'automédication mais également lutter contre le gaspillage.

La société d'infectiologie est également en train de revoir ses recommandations en tentant de diminuer les durées de traitements car très souvent les antibiotiques ne sont pas pris jusqu'au bout. Avec des traitements sur 3 ou 4 jours, la compliance sera meilleure ce qui pourrait limiter le développement de résistance.

Le contexte de l'antibio-résistance est bien suivi par les autorités sanitaires, nous verrons les effets des différentes mesures proposées pour lutter dans un avenir proche.

## VI. Annexe :

**Table 13** Overview of the findings addressing the question: Does the published scientific literature support that there is a difference in outcome for patients with infections caused by the selected bacteria if they are resistant or sensitive to the relevant specific antibacterial drugs?

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
Antibacterial resistance					
	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	Fluoroquinolones	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	Carbapenems	MRSA
Outcome parameter					
Bacterium-attributable mortality	Yes (n=4)	No (n=1)	Yes (n=4)	No (n=1)	Yes (n=46)
30-day mortality	Yes (n=11)	Yes (n=5)	Yes (n=7)	Yes (n=3)	Yes (n=16)
Hospital LOS	No (n=3)	No (n=3)	No (n=9)	Unclear (n=3) <sup>a</sup>	Yes (n=50)
Admission to ICU	No (n=1)	Yes (n=1)	Yes (n=3)	ND	No (n=17)
Post-infection LOS	No (n=3)	ND	Yes (n=4)	No (n=1)	Yes (n=27)

ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; n, evaluated number of studies; ND, no data.

a. Data in two studies were inconsistent, and a third study could not be included in the analysis.

b. A small study found that there was not a significant increase in the risk of health-care facility transfer for patients with carbapenem-resistant *K. pneumoniae* infections; however, patients enrolled in this study may have come from long-term care facilities at the time of study enrolment, so this result may not be directly attributable to *K. pneumoniae*.

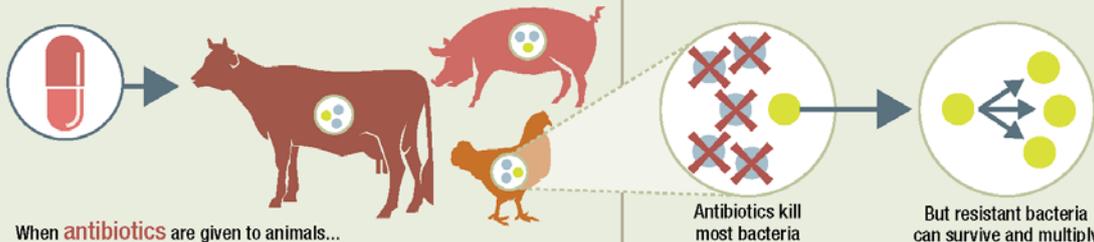


# ANTIBIOTIC RESISTANCE

from the farm to the table

## RESISTANCE

Animals can carry harmful **bacteria** in their intestines



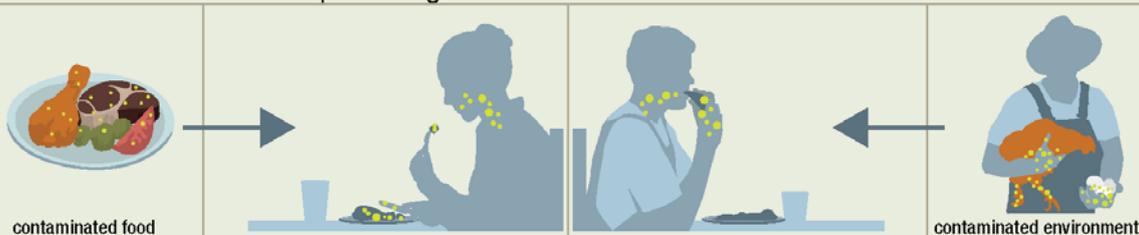
## SPREAD

Resistant bacteria can spread to...



## EXPOSURE

People can get sick with resistant infections from...



Learn 4 steps to prevent food poisoning at [www.foodsafety.gov](http://www.foodsafety.gov)

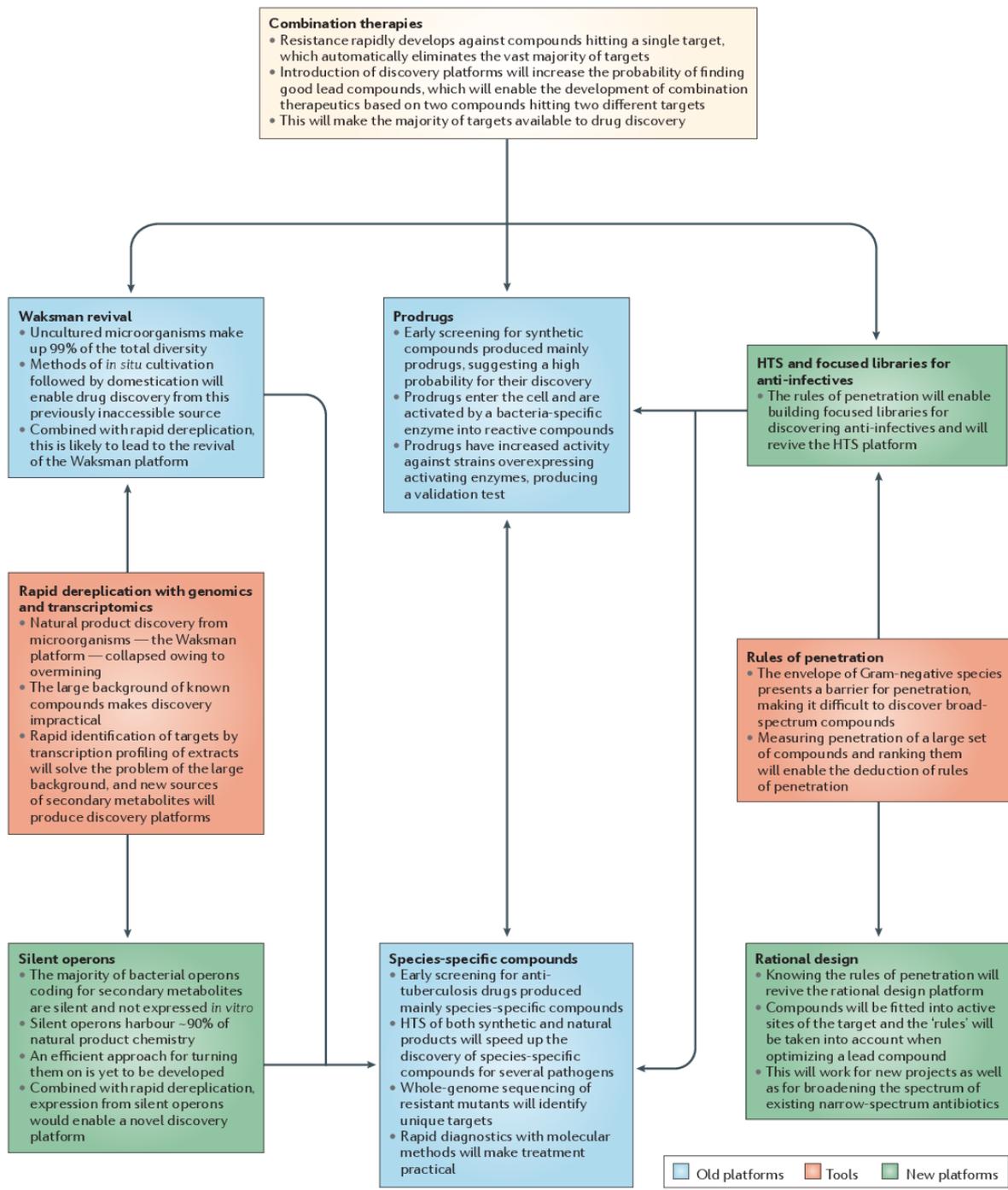
## IMPACT

Some resistant infections cause...



Learn more about antibiotic resistance and food safety at [www.cdc.gov/foodsafety/antibiotic-resistance.html](http://www.cdc.gov/foodsafety/antibiotic-resistance.html)  
Learn more about protecting you and your family from resistant infections at [www.cdc.gov/drugresistance/protecting\\_yourself\\_family.html](http://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_yourself_family.html)

CS280910



## VII. Liste des figures :

Figure 1 : évolution de la consommation d'antibiotique en France (source : ANSM)

Figure 2 : évolution de la consommation en antibiotique en ville de 2004 à 2014..

Figure 3 : Tableau répondant à la question suivante : y a-t-il une différence de résultats entre patient atteint d'une bactérie sensible ou résistante selon différents paramètres : durée de séjour, durée de séjour post infection, décès dans les 30 jours, admission en service de réanimation.

Figure 4 : Tableau répondant à la question suivante : y a-t-il un cout supplémentaire de prise en charge d'un patient atteint d'une bactérie sensible ou résistante selon la bactérie qui l'infecte : *E.coli*, *K. pneumoniae* ou *S. aureus*. Tableau tiré du rapport de l'OMS.

Figure 5 : Évolution de la consommation par principale classe d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2004-2014, sources : ANSM.

Figure 6 : consommation des différentes familles d'antibiotiques chez les pays européens en 2013, source : ESAC-NET (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network).

Figure 7 : Consommation d'antibiotiques en Europe en 2012, source : ESAC-NET.

Figure 8 : Timbre représentant Ernest Duchenne et son *penicillium glaucum*, source : Découverte de la pénicilline et philatélie par E. Jouzier.

Figure 9 : Source : The life of Sir Alexander Fleming, Author : P. Pennywagon, Mednansky Institute, Inc disponible sur [http://minst.org/library\\_alexander\\_fleming.html](http://minst.org/library_alexander_fleming.html)

Figure 10 : publicité illustrant l'utilisation des pénicillines sur le champ de guerre, source : musée des sciences de Londres.

Figure 11 : pipeline des découvertes d'antibiotiques au cours du XX<sup>ème</sup> siècle. Source : The Discovery Void. Adapté par L. Silver (Clin Microbiol Rev, 2011)

Figure 12 :  $\beta$ -lactames substrats des  $\beta$ -lactamases, clivage de la molécule antibiotique.

Figure 13 : comparaison de la structure de l'acide clavulanique avec le noyau  $\beta$ -lactames des pénicillines : à gauche l'acide clavulanique, à droite le noyau  $\beta$ -lactame.

Figure 14 : mode d'action des oxazolidinones. Source : Kloss et al (45)

Figure 15 : Structure et activité de la daptomycine. Source : Humphries et al (47)

Figure 16 : comparaison de la vancomycine et du telavancin. Source : Karlowsky et al (48)

Figure 17 : structure de la ceftaroline.

Figure 18 : Structure de la fidaxomicine.

Figure 19 : Comparaison entre la date de mise sur le marché et apparition des premières résistances. Source : ANSM

Figure 20 : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France. Source : ANSM

Figure 21 : évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Source ANSM

Figure 22 : nombre d'antibiotique approuvés par la FDA entre 1989 et 2012. Source : J. Boyer et al (53)

Figure 23 : les dernières nouveautés thérapeutiques approuvées par la FDA. Source : J. Boyer et al (53)

Figure 24 : représentation des différentes formes bactériennes.

Figure 25 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

Figure 26 : étapes membranaire de la formation du peptidoglycane. Source : Yao Liu et Eefjan Breukink (67)

Figure 27 : étape cytoplasmique de la synthèse du peptidoglycane, action des enzymes Mur.

Figure 28 : étape membranaire de la synthèse du peptidoglycane.

Figure 29 : Représentation du peptidoglycane de la paroi bactérienne

Figure 30 : Comparaison entre la paroi cellulaire d'une bactérie Gram + (à gauche) et d'une bactérie Gram – (à droite).

Figure 31 : ADN et plasmides bactérien, représentation dans la cellule bactérienne. Source : futura sciences (79)

Figure 32 : Représentation d'un transposon, IR : séquence répétitive inversée, IS : séquence d'insertion.

Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons (82)

Figure 33 : Structure du transposon Tn3 portant le gène « bla » qui fournit une  $\beta$ -lactamase responsable de résistance à l'ampicilline. Source : Université Pierre et Marie Curie. Cours de génétique, les transposons (82)

Figure 34 : Les trois classes d'intégrons impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Source : Ploy et al (85)

Figure 35 : Intégration des cassettes dans un intégron. Source : Ploy et al (84)

Figure 36 : Structure d'une cassette. Source : Ploy et al(84)

Figure 37 : exemples d'intégrons porteurs de résistance. Source : Ploy, Génétique bactérienne (86)

Figure 38 : action de la pénicilline sur la synthèse de la paroi bactérienne. Source : libre de droit.

Figure 39 : Représentation d'une  $\beta$ -lactamase dans l'espace périplasmique. Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes(90)

Figure 40 : Représentation de la protéine liant les pénicillines (PLP) dans l'espace périplasmique.

Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

Figure 41 : Représentation de porines bactérienne.

Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

Figure 42 : Représentation du phénomène d'efflux.

Source : J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes (89)

Figure 43 : Déroulement et surenroulement de l'ADN par les Gyrases.

Figure 44 : action des sulfamides et du triméthoprim sur la synthèse de l'acide folique.

Figure 45 : Classe et cible d'action des antibiotiques.

Figure 46 : Sites d'action des antibiotiques sur la bactérie.

Figure 47 : Transmission de plasmide sous dépendance du facteur F.

Figure 48 : stratégies bactérienne de la résistance aux antibiotiques.

Source : La résistance aux antibiotiques, Véronique Fournier, Université de Laval, 2003

Figure 49 : Classification des  $\beta$ -lactamines selon Bush et al, Ambler et Giske et al.

Figure 50 : action des antibiotiques et résistances. Source : Chaussade et al(113)

Figure 51 : Comparaison de la proportion de E. coli résistant aux C3G entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 52 : Comparaison de la proportion de E. coli résistant aux FQ entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 53 : Comparaison de la proportion d'*K. pneumoniae* résistant aux C3G entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 54 : Comparaison de la proportion d'*K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 55 : Comparaison de la proportion de SARM entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 56 : Comparaison de la proportion de *Streptococcus pneumoniae* entre 2010 et 2015. Carte réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 57 : Nombre de d'infection par *Shigella sp* rapportés en Europe entre 2007 et 2015. Courbe réalisée sur <http://ecdc.europa.eu/> données EARS-NET

Figure 58 : Explication du DALY : il s'agit de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité ou DALY permet d'évaluer le nombre d'années de vie en bonne santé perdues et équivaut à la somme des années vécues avec un handicap et du nombre d'années de vie perdues par décès précoce par rapport à l'espérance de vie normalement attendue.

Figure 59 : Résistances et responsabilités des bactéries ciblées dans le rapport de l'OMS

Figure 60 : propagation de l'antibio-résistance. Source : CISS, la face cachée de l'antibio-résistance(121)

Figure 61 : Comparaison de la présence d'E. coli produisant une  $\beta$ -lactamase de spectre étendue sous dépendance du gène CTX.

Figure 62 : 13 mesures pour maîtriser l'antibio-résistance. Sources : ASNM

Figure 63 : Découpage du monde par l'OMS

Figure 64 : Plateformes pour la découverte de nouveaux antibiotiques. Source : Lewis et al, Platforms for antibiotic discovery (38)

Figure 65 : Représentation de la Teixobactine

Figure 66 : Représentation du Sirturo - bédaquiline.

Figure 67 : Représentation du Tédizolide et du chef de file de la famille, le linézolide.

Figure 68 : Structure de l'Orbactiv.

Figure 69 : Structure chimique du Ceftolozane (à gauche) et du Tazobactam (à droite)

Figure 70 : Structure de la Ceftazidime (à gauche) et de l'Avibactam (à droite).

Figure 71 : structure du bactériophage De E. Coli

## VIII. Sigles et Abréviation :

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la métiqueiline

SA à sensibilité diminuée aux glycopeptides : ce sont les souches GISA ou VISA si on ne parle que de la vancomycine, ou résistantes aux glycopeptides : VRSA

VISA : Staphylococcus aureus de résistance intermédiaire à la vancomycine.

GISA : Staphylococcus aureus de résistance intermédiaire aux glycopeptides

VRSA : Staphylococcus aureus résistant à la vancomycine

IBAPTM : infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

BMR : Bactérie Multi Résistante

PLP : Protéine liant les pénicillines

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

FQ : Fluoroquinolone

CMI : Concentration minimale inhibitrice

NTS : Salmonelle non typhique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

## IX. Bibliographie :

1. Alexander Fleming, Pénicilline, Discours de la conference du prix nobel, Decembre 11, 1945. [Internet]. Alexander Fleming, Pénicilline, Discours de la conference du prix nobel, Decembre 11, 1945. [cited 2015 Dec 16]. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html)
2. Alanis AJ. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch Med Res.* 2005 Nov;36(6):697–705.
3. WHO. WHO - Antimicrobial resistance fact sheet. 2016 Oct [cited 2016 Dec 11]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
4. OMS | Résistance aux antimicrobiens [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/>
5. WHO | WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health [Internet]. WHO. [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>
6. ANSM. ANSM – L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. 2014.
7. Carlet J, Shlemmer B. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2015 [cited 2015 Dec 8]; Available from: [http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/PLAQ\\_DMI\\_RATB\\_BAT4.pdf](http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/PLAQ_DMI_RATB_BAT4.pdf)
8. INVS D. Etude Burden BMR : morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 - Rapport, juin 2015.
9. OMS. Antimicrobial resistance : global report on surveillance 2014,WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 156474 8 (NLM classification: QV 250). 2014.
10. Pépin J, Plamondon M, Lacroix C, Alarie I. Emergence of and risk factors for ciprofloxacin-gentamicin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections in a region of Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20(4):e163–8.
11. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2013 Mar 11;346(mar11 3):f1493–f1493.
12. Alam MF, Cohen D, Butler C, Dunstan F, Roberts Z, Hillier S, et al. The additional costs of antibiotics and re-consultations for antibiotic-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections managed in general practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar;33(3):255–7.
13. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: a case-case-control study. *Am J Infect Control.* 2007 Nov;35(9):606–12.
14. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jan;54(1):109–15.
15. ECDC/EMEA. The bacterial challenge: time to react A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. 2009 [cited 2016 Nov 1]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
16. Factsheet for experts [Internet]. [cited 2016 Oct 31]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet\\_experts.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet_experts.aspx)

17. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. 2015. State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C [Internet]. [cited 2016 Nov 1]. Available from: [https://cddep.org/sites/default/files/swa\\_2015\\_final.pdf](https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf)
18. Public Health England, 2014, Antimicrobial Resistance, <https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobialresistance-amr-information-and-resources>.
19. Chaired by Jim O'Neill. Antimicrobials in agriculture and the environment : reducing unnecessary use and waste. The review on antimicrobial resistance. 2015 Dec [cited 2016 Nov 1]; Available from: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>
20. CDC. Antibiotic resistance threats in the United State. 2013.
21. Rehman MSU, Rashid N, Ashfaq M, Saif A, Ahmad N, Han J-I. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *Chemosphere*. 2015 Nov;138:1045–55.
22. Bengtsson-Palme J, Boulund F, Fick J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. *Front Microbiol* [Internet]. 2014 Dec 2 [cited 2016 Nov 1];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251439/>
23. Luo Y, Yang F, Mathieu J, Mao D, Wang Q, Alvarez PJJ. Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China. *Environ Sci Technol Lett*. 2014 Jan 14;1(1):26–30.
24. Times of India. New Delhi superbug springs up in China. 2013 Dec 17; Available from: <http://timesofindia.indiatimes.com/home/science/New-Delhi-superbug-springs-up-in-China/articleshow/27518115.cms>
25. L'histoire des antibiotiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://eukasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire>
26. Gibaud S, Jaouen G. Arsenic-Based Drugs: From Fowler's Solution to Modern Anticancer Chemotherapy. In: Jaouen G, Metzler-Nolte N, editors. *Medicinal Organometallic Chemistry* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2015 Dec 16]. p. 1–20. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13185-1\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13185-1_1)
27. Williams K. The introduction of "chemotherapy" using arsphenamine - the first magic bullet. *JRSM*. 2009 Aug 1;102(8):343–8.
28. Jean POUILLARD. Une découverte oubliée : la thèse de médecine du Dr Ernest Duchesne (1874-1912), histoire des sciences médicales organe officiel de la société française d'histoire de la médecine, trimestriel - tome xxxvi - № 1 - 2002.
29. Claude Brezinski. Histoires de sciences : Inventions, découvertes et savants. In 2006. p. 186. (Editions L'Harmattan).
30. Physiology or Medicine 1939 - Presentation Speech [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1939/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1939/press.html)
31. NOTTER A. Difficultés d'industrialisation de la pénicilline (1928-1942)(Alexander Fleming, Howard Florey, Ernst Boris Chain). [cited 2016 Sep 8]; Available from: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1991x025x001/HSMx1991x025x001x0031.pdf>
32. Hodgkin DC. The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Adv Sci*. 1949 Jul;6(22):85–9.

33. Sheehan J. and K. R. Henery-Logan. The total synthesis of penicillin V. *Journal of American Chemical Society*. 1959;
34. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 [Internet]. [cited 2015 Dec 23]. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/)
35. Abastado P. Police épistémologique: l'enquête «streptomycine». *MS Médecine Sci*. 2006;22(5):544–7.
36. Andremont A, Tibon-Cornillot M. Le triomphe des bactéries: La fin des antibiotiques ? - Essai. Max Milo; 2007. 125 p.
37. Charlotte DENTAN. Les Fluoroquinolones, Service des Maladies [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Nov 1]; Grenoble. Available from: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre\\_Fluoroquinolones\\_CDentan.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_Fluoroquinolones_CDentan.pdf)
38. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Apr 30;12(5):371–87.
39. Acide clavulanique - Vidal.fr [Internet]. [cited 2016 Nov 2]. Available from: [https://www.vidal.fr/substances/4375/acide\\_clavulanique/](https://www.vidal.fr/substances/4375/acide_clavulanique/)
40. Brown AG, Butterworth D, Cole M, Hanscomb G, Hood JD, Reading C, et al. Naturally-occurring. BETA.-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976;29(6):668–9.
41. C. READING AND M. COLE. Clavulanic Acid: a Beta-Lactamase-Inhibiting Beta-Lactam from *Streptomyces clavuligerus*. 1976 Décembre;
42. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky J. Ceftazidime and avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid*. 2014 Jan;13.
43. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother*. 2003 May 1;51(90002):9ii – 16.
44. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Dec;42(12):3251–5.
45. Kloss, P., Xiong, L., Shinabarger, D. L. & Mankin, A. S. Resistance mutations in 23S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *Journal of Molecular Biology* 294, 93–101. 1999;
46. Daptomycine - Vidal.fr [Internet]. [cited 2016 Nov 2]. Available from: <https://www.vidal.fr/substances/22846/daptomycine/>
47. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A Current Perspective on Daptomycin for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct 1;26(4):759–80.
48. Karlowsky JA, Nichol K, Zhanel GG. Telavancin: Mechanisms of Action, In Vitro Activity, and Mechanisms of Resistance. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(suppl 2):S58–68.
49. Ceftaroline fosamil - Vidal.fr [Internet]. [cited 2016 Nov 2]. Available from: [https://www.vidal.fr/substances/23578/ceftaroline\\_fosamil/](https://www.vidal.fr/substances/23578/ceftaroline_fosamil/)
50. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jun 22;60(2):300–11.
51. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26(6):305–12.
52. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther*. 2015;40(4):277.
53. Jere Boyer. A Recent History of Antibiotics And Where We May Be Going. 2013;

54. Chopra I, Hesse L, O'Neill A. Discovery and development of new anti-bacterial drugs. In: Goot H van der, editor. *Pharmacochimistry Library* [Internet]. Elsevier; 2002 [cited 2016 Nov 1]. p. 213–25. (Trends in Drug Research III; vol. 32). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165720802800228>
55. 2008 : deux prix Nobel pour la découverte du virus du sida [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2016 Nov 1]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/la-recherche-sur-le-vihsida-l-institut-pasteur/2008-deux-prix-nobel-pour-la-decouverte-du-virus-du-sida>
56. FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials, FAO, WHO, Office international des épizooties, editors. *Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials: report of the FAO/WHO/OIE Expert Meeting*, FAO Headquarters, Rome, 2007. Rome: FAO; 2008.
57. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014: EUSR on AMR in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2014. *EFSA J.* 2016 Feb;14(2):4380.
58. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. *ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report.* *EFSA J.* 2015 Jan;13(1):4006.
59. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) - Maladies infectieuses - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cited 2016 Nov 1]. Available from: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/syndrome-hemolytique-et-uremique-shu>
60. E.coli: quatre nouveaux cas à Lille, dont un bébé. *L'Express.fr* [Internet]. 2011 Jun 7 [cited 2016 Nov 1]; Available from: [http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/e-coli-quatre-nouveaux-cas-a-lille-dont-un-bebe\\_1009915.html](http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/e-coli-quatre-nouveaux-cas-a-lille-dont-un-bebe_1009915.html)
61. Vincent Bianchi, Nicolas Duployez, Sarra El Anbassi. *Bactériologie - virologie.* De Boeck. 2013. (Prepa pharma).
62. Egan AJF, Vollmer W. The physiology of bacterial cell division. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jan;1277:8–28.
63. Le microbiote intestinal : un organe à part entière [Internet]. [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.microbiote-intestinal.fr/description-du-microbiote>
64. Sears CL. A dynamic partnership: Celebrating our gut flora. *Anaerobe.* 2005 Oct;11(5):247–51.
65. Cabeen MT, Jacobs-Wagner C. Bacterial cell shape. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Aug;3(8):601–10.
66. Université Médicale Virtuelle Francophone. *Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure* [Internet]. [cited 2016 Nov 1]. Available from: [http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie\\_4/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/cours.pdf)
67. Liu Y, Breukink E. The Membrane Steps of Bacterial Cell Wall Synthesis as Antibiotic Targets. *Antibiotics.* 2016 Aug 26;5(3):28.
68. El Zoeiby A, Sanschagrín F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. *Mol Microbiol.* 2003;47(1):1–12.
69. Van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology.* 2001 Mar;11(3):25R – 36R.
70. Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. 1987 [cited 2016 Oct 17]; Available from: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/3625>

71. Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1965 Oct;54(4):1133–41.
72. Salton MRJ, Kim K-S. Medical Microbiology. 4th edition. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2016 Nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8477/>
73. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul;56(1):20–51.
74. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jan;14 Suppl 1:82–9.
75. Salton MRJ, Kim K-S. Structure Bactérie. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8477/>
76. Delaporte B. État actuel de nos connaissances sur la structure des Bactéries. *Bull Société Bot Fr*. 1956 Jan;103(7-8):521–48.
77. Université Pierre et Marie Curie. Cours de Bactériologie [Internet]. 2003 [cited 2016 Mar 29]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/bacterio.pdf>
78. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar 1;153(S1):S347–57.
79. Futura-sciences.com [Internet]. Available from: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-plasmide-4557/>
80. Briandet R, Fechner L, Naïtali M, Dreanno C. Biofilms, quand les microbes s'organisent. Editions Quae; 2012. 180 p.
81. Wessler SR. Transposable elements and the evolution of eukaryotic genomes. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(47):17600–1.
82. Université Pierre et Marie Curie. Génétique, les transposons [Internet]. Available from: [http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot\\_05001/analyse/transposons.html](http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/analyse/transposons.html)
83. Pasquali F. Physical linkage of Tn3 and part of Tn1721 in a tetracycline and ampicillin resistance plasmid from Salmonella Typhimurium. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Feb 22;55(4):562–5.
84. Recchia GD, Hall RM. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiol Read Engl*. 1995 Dec;141 ( Pt 12):3015–27.
85. Ploy MC, Denis F, Lambert T. Les intégrons: un système original de capture de gènes chez les bactéries. 2000 [cited 2016 Sep 7]; Available from: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1631>
86. Dr. M-C PLOY et le Professeur F. DENIS. Génétique bactérienne IV : Les intégrons - Faculté de Médecine de Limoges [Internet]. 2002 [cited 2016 Oct 9]. Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gene4.html>
87. Hervé Jacquier. Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques - Conférence internat - Paris Luxembourg. 2011.
88. Neu HC, Gootz TD. Antimicrobial Chemotherapy. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7986/>
89. Claire Visseaux , Fabien Calcagno. Médicaments. VG. 2013. (Pharma-Memo).

90. J.P. Lavigne. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance - Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes [Internet]. 2007 [cited 2016 Mar 24]. Available from: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-base/MB7\\_Bio\\_Med/Ressources\\_locales/BACTERIO/B6-ATB\\_et\\_resistance.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B6-ATB_et_resistance.pdf)
91. Bush K, Jacoby G. Nomenclature of TEM beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1997 Jan;39(1):1–3.
92. Cooksey R, Swenson J, Clark N, Gay E, Thornsberry C. Patterns and mechanisms of beta-lactam resistance among isolates of *Escherichia coli* from hospitals in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 May;34(5):739–45.
93. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Jan;22(1):161–82.
94. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan 1;48(1):1–14.
95. Wielders CLC, Fluit AC, Brisse S, Verhoef J, Schmitz FJ. *mecA* Gene Is Widely Disseminated in *Staphylococcus aureus* Population. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):3970–5.
96. Delcour AH. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1794(5):808–16.
97. Westbrook-Wadman S, Sherman DR, Hickey MJ, Coulter SN, Zhu YQ, Warrener P, et al. Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump contributing to aminoglycoside impermeability. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Dec;43(12):2975–83.
98. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother.* 2010 Dec;13(6):151–71.
99. Matsuoka M. Study of macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yakugaku Zasshi.* 2000 Apr;120(4):374–86.
100. Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 [cited 2016 Nov 8];34(4). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=10584838&AN=5943590&h=Js2Ew%2BVoeJmVGSng%2FI%2FpEgkbsnv0Hec9ANKU9dWYQHwOpnOiky4hbpuZkR0yjYqPJQi%2Byl3fYel9r6FGn3DtW%3D%3D&crl=c>
101. Doherty N, Trzcinski K, Pickerill P, Zawadzki P, Dowson CG. Genetic Diversity of the *tet(M)* Gene in Tetracycline-Resistant Clonal Lineages of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Nov;44(11):2979–84.
102. Mérens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. *Rev Francoph Lab.* 2010;2010(422):33–41.
103. Achari A, Somers DO, Champness JN, Bryant PK, Rosemond J, Stammers DK. Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase. *Nat Struct Biol.* 1997 Jun;4(6):490–7.
104. Quinlivan EP, McPARTLIN J, Weir DG, Scott J. Mechanism of the antimicrobial drug trimethoprim revisited. *FASEB J.* 2000 Dec 1;14(15):2519–24.
105. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1981;1(1):14–9.
106. Hilary-Kay Young and Sebastian G. B. A New Mechanism of Plasmid Trimethoprim Resistance - Characterization of Inducible Dihydrofolate Reductase. 1986 [cited 2016 Nov 9];Vol. 261, No. 6,. Available from: <http://www.jbc.org/content/261/6/2503.full.pdf>

107. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. 2008 Jan 9 [cited 2016 Nov 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/181570/>
108. tolerance des biofilms aux antibiotiques - comprendre pour mieux traiter.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 7]. Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/927225/resultatrecherche/3>
109. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Bacterial conjugation. 2000 [cited 2016 Nov 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21942/>
110. Geslin P, Buu-Hoi A, Frémaux A, Acar JF. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An Epidemiological Survey in France, 1970–1990. *Clin Infect Dis*. 1992 Jul 1;15(1):95–8.
111. Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. AntibioGramme [Internet]. Éditions Eska; 2006 [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://www.unitheque.com/Livre/eska/AntibioGramme-49602.html>
112. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*. 2010 Mar;12(1):3–16.
113. Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Prog En Urol*. 2013 Nov;23(15):1327–41.
114. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan;48(1):1–12.
115. Shah A. Tackling the crisis of antibiotic resistance. *South Asian J Cancer*. 2013;2(1):3–4.
116. OMS | Pneumonie [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/>
117. Ambrose KD, Nisbet R, Stephens DS. Macrolide efflux in *Streptococcus pneumoniae* is mediated by a dual efflux pump (mel and mef) and is erythromycin inducible. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Oct;49(10):4203–9.
118. OMS | Infections à *Salmonella* (non typhiques) [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/fr/>
119. OMS | Directives pour la lutte contre la shigellose, y compris lors d'épidémies dues à *Shigella dysenteriae* type 1 [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 6]. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241592330/fr/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241592330/fr/)
120. OMS | Infections sexuellement transmissibles [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/>
121. CISS H. La face caché de l'antibiorésistance. Collectif Interassociatif Sur la Santé; 2016.
122. Stephen Smith. New drug-resistant “superbug” arrives in Mass. 2010 Sep; Available from: [http://www.boston.com/news/health/blog/2010/09/new\\_drugresist.html](http://www.boston.com/news/health/blog/2010/09/new_drugresist.html)
123. Täנגdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3564–8.
124. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016.
125. Ministère de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2016.
126. ameli.fr - Commande de Tests de Diagnostic Rapide (TDR) [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-caisse-herault/nos-services-et-imprimés/commande-de-tests-de-diagnostic-rapide-tdr\\_herault.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-caisse-herault/nos-services-et-imprimés/commande-de-tests-de-diagnostic-rapide-tdr_herault.php)

127. Plan national d'alerte sur les antibiotiques - Contribution de l'ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2015 Aug 5]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/(offset)/1)
128. Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/9/20/AFSH1318538D/jo>
129. Programme interministériel de maîtrise de l'antibiorésistance - [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/programme-interministeriel-de-maitrise-de-l-antibioresistance\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/programme-interministeriel-de-maitrise-de-l-antibioresistance_-n.html)
130. World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 26]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf?ua=1&ua=1)
131. OMS | Une enquête multipays de l'OMS révèle une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux antibiotiques [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/fr/>
132. OMS | Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques 2016 [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/world-antibiotic-awareness-week-2016/fr/>
133. Fleck LE, North EJ, Lee RE, Mulcahy LR, Casadei G, Lewis K. A Screen for and Validation of Prodrug Antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Mar;58(3):1410–9.
134. Desalermos A, Muhammed M, Glavis-Bloom J, Mylonakis E. Using *C. elegans* for antimicrobial drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2011 Jun 1;6(6):645–52.
135. Les antibiotiques, c'est fini ? | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.leem.org/article/les-antibiotiques-c-est-fini-0>
136. OMS. Priority Medicines for Europe and the World Background paper 6.1 « Antimicrobial Resistance ». 2013.
137. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015 Jan 22;517(7535):455–9.
138. Benkimoun P. Espoir avec la découverte d'un nouvel antibiotique. *Le Monde.fr* [Internet]. 2015 Jan 8 [cited 2017 Feb 6]; Available from: [http://www.lemonde.fr/planete/article/2015/01/08/espoir-avec-la-decouverte-d-un-nouvel-antibiotique\\_4551731\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2015/01/08/espoir-avec-la-decouverte-d-un-nouvel-antibiotique_4551731_3244.html)
139. Mahajan R. Bedaquiline: First FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013;3(1):1–2.
140. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol*. 2010 Jun;5(6):849–58.
141. EMA. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament Sirturo™. 2012.
142. Haute Autorité de Santé - SIVEXTRO (tédizolide), antibiotique de la classe des oxazolidinones [Internet]. [cited 2016 Nov 18]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2581332/fr/sivextro-tedizolide-antibiotique-de-la-classe-des-oxazolidinones](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2581332/fr/sivextro-tedizolide-antibiotique-de-la-classe-des-oxazolidinones)
143. Rybak JM, Roberts K. Tedizolid Phosphate: a Next-Generation Oxazolidinone. *Infect Dis Ther*. 2015 Feb 24;

144. Toh S-M, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol*. 2007 Jun;64(6):1506–14.
145. Haute Autorité de Santé - ORBACTIV (oritavancine), antibiotique de la classe des glycopeptides [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2581344/fr/orbactiv-oritavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2581344/fr/orbactiv-oritavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides)
146. Buckman SA, Krekel T, Muller AE, Mazuski JE. Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Nov 21;17(17):2341–9.
147. Merck Canada. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament Zerbaxa™. 2006.
148. Gentile I, Maraolo AE, Borgia G. What is the role of the new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Oct 2;14(10):875–8.
149. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, et al. Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combination. *Drugs*. 2013 Feb 1;73(2):159–77.
150. Allergan. Monographie de l'Avycaz™. 2015.
151. P. Bourlioux. De quelles alternatives notre arsenal thérapeutique anti-infectieux dispose-t-il face aux bactéries multi-résistantes ? 2013; *Annales Pharmaceutiques Française*(71):150–8.
152. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015 Mar 31;28(1):13.
153. Phagoburn: Evaluation of phage therapy for the treatment of burn wound infections [Internet]. [cited 2016 Nov 13]. Available from: <http://www.phagoburn.eu/>
154. Lee DS, Sinno S, Khachemoune A. Honey and wound healing: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Jun 1;12(3):181–90.
155. Wahdan HA. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection*. 1998 Feb;26(1):26–31.
156. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005083.
157. Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dowson C, et al. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2009 Nov;13(55):1–182, iii – iv.
158. Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatisky M. Synthetic therapeutic peptides: science and market. *Drug Discov Today*. 2010 Jan;15(1-2):40–56.
159. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431–55.
160. Khoruts A, Sadowsky MJ. Therapeutic transplantation of the distal gut microbiota. *Mucosal Immunol*. 2011 Jan;4(1):4–7.
161. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 Nov;44(5):854–9.
162. Kelly C, Brandt L. Groundbreaking clinical trial looks at fecal transplant as treatment for *C. difficile*. *FiercePharma*. 2012 [cited 2016 Nov 16]; Available from: <http://www.fiercepharma.com/pharma/groundbreaking-clinical-trial-looks-at-fecal-transplant-as-treatment-for-c-difficile>

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : BATTRAUD**  
**Prénom : Paul**

**Titre de la thèse : La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ?**

**Mots-clés : Résistance et mécanismes, antibiotiques, bactéries, multi-résistances, découvertes, OMS**

---

**Résumé :**

**Les antibiotiques ont permis de faire baisser la mortalité liée aux maladies infectieuses au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. Leur mauvaise utilisation et leur surconsommation ont néanmoins conduit à la situation actuelle, des bactéries résistantes sont responsables d'impasses thérapeutiques et de nombreux décès chaque année. Face à ce nouveau challenge, les autorités sanitaires (OMS, ANSM) et les industriels se mobilisent pour faire face et lutter contre la résistance aux antibiotiques.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Nicolas WILLAND  
Professeur de chimie organique à la faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Monsieur Nicolas BLONDIAUX,  
Biologiste Médical - Praticien Hospitalier au C.H. Dron  
Chef du Pôle Rééducation Médico-Technique

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur Patrice Vigier,  
Docteur en pharmacie à Marquette lez Lille