



m/s  
médecine/sciences 1997 ; 13 : 925-6

## ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Patrice Courvalin

### RÉFÉRENCES

1. Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point-mutations in TEM-type penicillinase genes. *Rev Infect Dis* 1988 ; 10 : 879-84.
2. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol* 1996 ; 4 : 401-7.
3. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 1267-72.
4. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 1447-51.
5. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet* 1991 ; 25 : 147-71.

### ADRESSE

P. Courvalin : professeur, chef de l'unité des agents antibactériens, responsable du centre national de référence des antibiotiques. Unité des agents antibactériens, Centre national de référence des antibiotiques, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

**D**epuis plusieurs années nous assistons à l'émergence de nouvelles – ou à la réémergence d'anciennes – maladies infectieuses. Cette évolution, pour ne pas dire cette régression, est due à de multiples causes. Parmi celles-ci, la multirésistance des bactéries aux antibiotiques représente un facteur important de dissémination des maladies contagieuses.

Les bactéries ont développé au cours de leur évolution de multiples et fréquemment élégants mécanismes pour échapper à l'action létale des antibiotiques. Ceux-ci comprennent : – la survenue de mutations dans des gènes endogènes (« de ménage ») (résistance aux quinolones ou à la rifampicine respectivement par altération des gènes de structure de l'ADN gyrase ou de la transcriptase) ou de « vieux » gènes qui conféraient déjà la résistance à certains antibiotiques (production de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi secondaire à une mutation dans un gène de pénicillinase) [1] ; – modulation de l'expression de l'information génétique au niveau transcriptionnel (résistance inducible aux glycopeptides chez les entérocoques due à la présence d'un système de régulation à deux composants) [2] ou traductionnel (induction de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines de type B chez les cocci à Gram positif) [3] ;

– recrutement de gènes d'origines diverses pour constituer des unités d'expression génétique coordonnées (opérons *van* de résistance à la vancomycine chez les entérocoques) [2] ;

– enfin et surtout, facilitation du transfert d'information génétique entre des genres bactériens qui peuvent être très éloignés sur le plan phylogénétique. Deux types d'éléments génétiques autotransférables par conjugaison, les plasmides et les transposons, dont la mobilité peut se combiner, sont principalement responsables de la très efficace dissémination des déterminants de la résistance dans les conditions naturelles. C'est ainsi que le transfert de gène *trans*-Gram (des cocci à Gram positif aux bacilles à Gram négatif) observé dans la nature peut se produire par mobilisation ou par conduction plasmidique [4, 5]. De fait, ce transfert plasmidique a pu être obtenu dans un modèle animal, même en l'absence de pression de sélection antibiotique [6]. Les transposons conjugatifs des cocci à Gram positif représentent un moyen efficace de transfert de gènes de résistance aux antibiotiques entre des genres bactériens éloignés phylogénétiquement. Ces éléments de structure compacte ont un spectre d'hôte de transfert très large qui comprend de nombreuses espèces à Gram positif mais également des bacilles à Gram négatif, dans le génome desquels ils s'intègrent à très hau-

te fréquence [7]. Ils combinent donc « l'égoïsme » des mutations qui sont héréditaires et « l'altruisme » des plasmides conjugatifs.

Dans les pays développés, le problème de la polyrésistance aux antibiotiques est longtemps resté confiné à l'écosystème hospitalier n'entraînant de réelles difficultés thérapeutiques que lors des infections dites nosocomiales (acquises à l'hôpital). Récemment, ce problème s'est banalisé pour s'étendre aux infections dites communautaires (de ville). Cette évolution est multifactorielle. La pression de sélection de l'antibiothérapie en pratique générale s'exerce à l'aide de molécules possédant un spectre d'activité de plus en plus large (céphalosporines de la n<sup>ième</sup> génération et fluoroquinolones par exemple). La dissémination des micro-organismes dans certaines communautés (comme les crèches) est très efficace. Enfin, la population générale immunodéprimée (SIDA et personnes âgées notamment) qui est en croissance numérique est plus volontiers sujette aux infections dues aux pathogènes opportunistes. Ces bactéries de l'environnement sont peu pathogènes mais la plupart du temps insensibles à l'action de nombreux antibiotiques (résistance dite « naturelle » ou « intrinsèque »). Notre compréhension de ce type de résistance a d'ailleurs récemment évolué avec la notion qu'elle n'était pas obligatoirement due à une imperméabilité « passive » mais pouvait être due à un flux sortant « actif » (consommant de l'énergie) des antibiotiques [8, 9]. La multirésistance de *Streptococcus pneumoniae* aux  $\beta$ -lactamines et macrolides et apparentés constitue un exemple frappant de l'évolution récente d'une espèce pathogène communautaire uniformément sensible au préalable.

Un autre facteur d'évolution vers la multirésistance des bactéries pathogènes pour l'homme pourrait être la supplémentation de l'alimentation animale avec des antibiotiques. En effet, ces derniers administrés à doses faibles pendant des périodes prolongées entraînent une prise de poids accrue des animaux. Ces « suppléments », qui représentent des tonnages très importants, sont le plus

souvent des antibiotiques dont la structure est analogue à celle des molécules utilisées en thérapeutique humaine et vis-à-vis desquelles elles possèdent une résistance, donc un pouvoir sélectionnant, croisée. L'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance en élevage industriel depuis plus de quarante ans est un problème important débattu depuis longtemps et sur lequel nous ne possédons que peu de résultats, notamment récents. Qui plus est, la majorité des études porte sur les bacilles à Gram négatif alors que, comme il a été rappelé à propos de l'interdiction en Europe de l'avoparcine (glycopeptide de structure très proche de la vancomycine), les problèmes actuels sont principalement liés aux cocci à Gram positif, notamment les staphylocoques, entérocoques et streptocoques.

La découverte et la commercialisation d'antibiotiques nouveaux représentent une des solutions au problème de la multirésistance (comme la prescription raisonnée, l'amélioration des mesures d'hygiène, etc.). Pour être authentiquement nouveaux, et non pas représenter une fois encore une « variation sur un thème connu » comme nous y avons assisté au cours des vingt-cinq dernières années, les antibiotiques devront ne pas présenter de résistance croisée avec les molécules antérieures. Pour ce faire, ces antibiotiques devront donc posséder de nouvelles cibles d'action chez les bactéries. Les progrès récents effectués, grâce à la biologie moléculaire, dans la compréhension de la physiologie des bactéries (notamment de pathogènes autres que *Escherichia coli*), la connaissance de l'intégralité du génome d'un nombre rapidement croissant de micro-organismes, le développement des techniques de chimie et de biologie combinatoires et leur association à des méthodes automatisées de criblage d'activité *in vitro* à grande capacité peuvent laisser espérer la découverte de molécules nouvelles. Ces antibiotiques devront être actifs principalement sur les cocci à Gram positif qui représentent, comme déjà mentionné, les pathogènes émergents des années 1990. Idéalement, ces molécules

devraient entraîner une moindre sélection de la résistance, soit en possédant des spectres d'activités plus étroits, soit en s'adressant aux facteurs de virulence plus qu'à la survie des bactéries pathogènes.

Malheureusement, les approches énoncées ci-dessus sont relativement récentes et, considérant le temps de développement d'un antibiotique qui est de dix à quinze ans, les bactéries ont encore quelques beaux jours devant elles.

Comme nous venons de le voir, il existe une multiplicité de systèmes génétiques permettant aux bactéries d'échapper à l'activité des antibiotiques. Cette diversité, combinée à l'utilisation extensive et fréquemment abusive des antibiotiques, rend compte de l'évolution vers la résistance des bactéries observée principalement au cours des dernières années. Cependant, l'étude de cette résistance a permis d'intéressantes découvertes, tant au niveau de l'organisation de l'information génétique des procaryotes (transposons, conjugatifs ou non, séquences d'insertion, intégrons) que du contrôle de son expression. Elle a également fourni de nouvelles cibles (comme les gènes *fem* impliqués dans la résistance de *Staphylococcus aureus* à la méthicilline ou *van* responsables de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques) à des antibiotiques destinés à restaurer la sensibilité de souches présentant une résistance acquise ■

## RÉFÉRENCES

6. Doucet-Populaire F, Trieu-Cuot P, Andreumont A, Courvalin P. Conjugal transfer of plasmid DNA from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* in digestive tracts of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 502-4.
7. Poyart C, Celli J, Trieu-Cuot P. Conjugal transposition of Tn916-related elements from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 500-6.
8. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of Gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1996 ; 178 : 5853-9.
9. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev* 1996 ; 60 : 575-608.

## TIRÉS À PART

P. Courvalin.