

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Sonya Norris
Division des sciences et de la technologie

Révisé le 23 octobre 2008

Le Service d'information et de recherche parlementaires de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, il assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les analystes peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.

**THIS DOCUMENT IS ALSO
PUBLISHED IN ENGLISH**

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
QU'EST-CE QUE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?	1
COMMENT S'EST DÉVELOPPÉE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?	2
LES CONSÉQUENCES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	3
PEUT-ON VAINCRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?	4
QUE FAIT-ON POUR VAINCRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?	5
A. Au Canada.....	5
B. À l'étranger	5
LA RECHERCHE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	5
CONCLUSION.....	6
BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE.....	7



CANADA

BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT
LIBRARY OF PARLIAMENT

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

INTRODUCTION

Les maladies de l'être humain résultent souvent de la présence de bactéries nuisibles dans l'organisme. Notons d'entrée de jeu que les bactéries ne sont pas toutes nuisibles; en fait, la plupart des milliers de souches bactériennes sont bénignes et, dans certains cas, bénéfiques ou nécessaires à l'espèce humaine. Les infections bactériennes qui causent les maladies sont, par ailleurs, souvent traitées aux antibiotiques.

Les antibiotiques sont des substances produites par des micro-organismes (comme les bactéries) qui peuvent attaquer ou détruire d'autres micro-organismes. Le premier antibiotique découvert – en 1929 par Alexander Fleming – est la pénicilline. Sa production pour usage commercial en 1941 a constitué un jalon important de la médecine; ainsi, cet antibiotique a permis de réduire les décès causés par les maladies infectieuses durant la Deuxième Guerre mondiale. Les antibiotiques, qu'on peut maintenant produire synthétiquement, sont prescrits de façon courante depuis des dizaines d'années pour le traitement des maladies et des maux causés par les infections bactériennes. Après exposition aux antibiotiques, une petite proportion des bactéries nuisibles ont acquis une résistance à leur endroit. Nous examinons ici ce phénomène.

QU'EST-CE QUE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'une souche bactérienne de survivre à l'exposition à un antibiotique précis. Il n'est pas rare qu'une lignée bactérienne acquière de la résistance à quelques antibiotiques, mais elle finira généralement par succomber à l'un de ceux qui existent. Cependant, aujourd'hui, des lignées bactériennes manifestent de la résistance à grand nombre d'antibiotiques et bien des gens craignent que ces lignées et d'autres finissent par acquérir une résistance aux derniers antibiotiques efficaces qui restent. De fait, il existe déjà trois lignées

qui sont immunes à plus de 100 médicaments antibiotiques. Si certaines souches devenaient résistantes à tout l'arsenal antibiotique, elles feraient grimper la morbidité et la mortalité, notamment en provoquant des épidémies qu'on ne pourrait plus contenir.

COMMENT S'EST DÉVELOPPÉE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?

Depuis leur apparition, les antibiotiques sont considérés comme des panacées, ce qui a mené à leur surprescription et à d'autres abus. Dans une certaine mesure, la nature même des antibiotiques favorise le développement de la résistance. D'ailleurs, étant donné le mécanisme de fonctionnement de ces médicaments et la nature des bactéries, le problème de la résistance était tout à fait prévisible.

On peut classer les bactéries selon qu'elles sont susceptibles, tolérantes ou résistantes à un antibiotique particulier. Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe de bactéries, les cellules susceptibles meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer : elles ne prennent pas d'expansion, mais elles ne sont pas tuées. Normalement, l'effet du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisant pour freiner leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsqu'on retire le médicament trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance. Les lignes résistantes de bactéries continuent de se développer même lorsqu'elles sont exposées au médicament, de sorte que l'infection continue et que le traitement est inefficace. En outre, les antibiotiques sont aveugles : ils ont le même effet sur les bactéries non nuisibles et sur les bactéries nuisibles qu'héberge l'organisme humain. Les bactéries non pathogènes⁽¹⁾ qui résistent aux antibiotiques peuvent donc constituer une source de gènes de résistance dont pourra disposer toute nouvelle bactérie nuisible qui envahit l'organisme.

Les bactéries peuvent acquérir de la tolérance et de la résistance de plusieurs façons. Elles produisent facilement des mutations et sont souvent l'objet d'insertions génétiques, d'une génération à l'autre, et la résistance peut apparaître spontanément. Par ailleurs, les gènes de la résistance peuvent être transférés par des virus qui extraient à l'occasion un gène d'une

(1) Les bactéries pathogènes sont celles qui causent la maladie; les bactéries non pathogènes sont normalement présentes dans l'organisme et sont sans danger.

bactérie pour l'injecter à une autre. Enfin, une bactérie peut acquérir du matériel génétique par transfert d'une bactérie vivante ou absorption du matériel génétique contenant un gène de résistance d'une bactérie morte.

Bien des experts concluent que les antibiotiques n'ont pas été traités avec le respect qu'ils méritent. Leur surutilisation, leur mauvaise utilisation et leur usage non médical sont largement à blâmer pour le problème de la résistance, puisque chaque exposition aux antibiotiques encourage les lignées résistantes de bactéries, tant pathogènes que non pathogènes. Il faut réduire au minimum ou faire cesser la surexposition et la surutilisation. Souvent, les malades demandent des antibiotiques à leur médecin, alors que rien ne prouve que ceux-ci soient nécessaires; le médecin se rend parfois à leur demande, croyant que l'antibiotique ne fera pas de tort. En outre, il s'est révélé que des antibiotiques sont souvent prescrits avant qu'on ait vérifié la présence de l'infection. Il se pose aussi un autre problème : certains malades cessent de prendre des antibiotiques dès qu'ils se sentent mieux, en gardant la portion inutilisée pour se l'administrer à une autre occasion. Dans un cas comme dans l'autre, le mauvais dosage du médicament fera en sorte que celui-ci n'éliminera pas complètement l'agent infectieux et encouragera plutôt la croissance de lignées tolérantes et résistantes.

La prolifération récente des produits d'entretien domestique contenant des agents antimicrobiens favorise également l'apparition de lignées résistantes. En outre, plus de la moitié des antibiotiques produits sont utilisés en agriculture ou en médecine vétérinaire. Ils sont distribués à faible dose dans la nourriture du bétail pour favoriser sa croissance, ou encore pulvérisés en aérosols au-dessus des champs et surtout des vergers afin de prévenir les infestations bactériennes. Ces usages favorisent eux aussi le développement de lignées résistantes, qui peuvent par la suite infecter les humains qui ont des mauvaises pratiques d'hygiène ou qui consomment de la viande insuffisamment cuite ou des fruits et légumes non lavés.

LES CONSÉQUENCES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les conséquences possibles du progrès des bactéries résistantes aux antibiotiques pourraient être très graves. Certains experts pensent même que la situation pourrait devenir pire qu'avant la découverte de la pénicilline, à cause de la croissance démographique, de l'urbanisation, de la fréquence des voyages internationaux et de l'évolution de lignées bactériennes résistantes.

Des maladies qu'on croyait avoir éradiquées sont réapparues. Ainsi, la tuberculose s'est révélée plus difficile à soigner qu'auparavant, à cause de la résistance acquise par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Sans de nouvelles méthodes de lutte, les infections bactériennes potentiellement mortelles pourraient poser une grave menace pour l'humanité. Certaines des maladies les plus dangereuses sont d'origine microbienne : pneumonie, méningite, tuberculose, endocardite, septicémie, choléra, botulisme et fasciite nécrosante (« maladie mangeuse de chair »).

PEUT-ON VAINCRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?

Il semble possible d'arrêter, ou même d'inverser, le développement de la résistance aux antibiotiques; une chose est sûre, on peut en ralentir la progression. Parmi les suggestions des experts du domaine, il y a l'abolition de l'usage non médical des antibiotiques en agriculture et dans l'élevage, et son remplacement par d'autres solutions abordables. Il est également suggéré que les médecins s'assurent que les antibiotiques ne sont prescrits que lorsque leur nécessité est prouvée. En outre, il faut insister sur l'usage et la posologie de ces médicaments, pour que les malades épuisent leur ordonnance. Parmi les autres mesures, mentionnons : sensibiliser le public à la nécessité de bien cuire la viande et de bien laver les fruits et les légumes crus, afin de réduire le plus possible le passage des bactéries résistantes des aliments aux humains; réduire ou éliminer le recours aux produits ménagers antimicrobiens qui détruisent l'équilibre normal chez les microbes et favorisent le développement de souches résistantes aux antibactériens. Les microbes pathogènes peuvent pénétrer dans l'organisme lorsque des mains non lavées touchent le nez, la bouche, ou une plaie vive; par conséquent, se laver les mains, à la maison comme en clinique ou à l'hôpital, est une façon très facile, mais souvent négligée, de se prémunir contre l'infection bactérienne.

Certains ont affirmé que la résistance bactérienne aux antibiotiques durera jusqu'à ce que le public comprenne mieux les microbes. Les mesures visant à éliminer les infections pathogènes doivent s'accompagner d'efforts délibérés pour permettre la survie des lignées non pathogènes, puisque l'élimination des « bonnes » bactéries donne un avantage aux souches microbiennes résistantes.

QUE FAIT-ON POUR VAINCRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES?

A. Au Canada

Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) a été formé en 1998 afin de coordonner les efforts nationaux visant à enrayer la propagation de la résistance aux antibiotiques. Le CCRA concentre ses efforts sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques, la prévention et l'éradication des infections et l'utilisation optimale des antibiotiques. Il est financé par l'Agence de santé publique du Canada (ASPC). La surveillance est effectuée dans le cadre du Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PICRA) de l'ASPC. Ce programme recueille des données sur la résistance dans les secteurs agricole et médical.

B. À l'étranger

Au Danemark, la surveillance a permis de réduire la proportion de *Staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques, la faisant passer de 30 p. 100 des infections en milieu hospitalier durant les années 1970 à 0,1 p. 100 aujourd'hui. Les malades de ce pays font l'objet de dépistages systématiques et sont immédiatement isolés si on constate qu'ils sont infectés. En outre, en première ligne du traitement bactérien, on prescrit d'anciens antibiotiques, en conservant les nouveaux comme dernier recours. Toutes les ordonnances d'antibiotiques sont contrôlées. D'autres pays qui disposent de programmes complets sur la résistance aux antimicrobiens : Grande-Bretagne, Pays-Bas, France, Grèce, Irlande, Espagne, République tchèque, Italie, Suède, Norvège, Finlande. Au sein de l'Union européenne, le Système européen de surveillance de la résistance antimicrobienne (EARSS) est un réseau international reliant les centres nationaux de surveillance de 31 pays. L'Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (Alliance pour la prudence dans l'utilisation des antibiotiques) est une organisation internationale qui contrôle l'apparition de lignées résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale et encourage une meilleure utilisation des antibiotiques.

LA RECHERCHE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Face à l'augmentation des lignées bactériennes qui ont acquis une résistance aux antibiotiques, certaines entreprises pharmaceutiques ont accéléré leur R-D à cet égard. De nouveaux médicaments interfèrent avec le mode de défense des cellules résistantes contre certains

antibiotiques. Par exemple, on a trouvé que les bactéries qui résistent à la pénicilline produisent de la pénicillinase, enzyme qui inactive la pénicilline avant qu'elle puisse agir. Or, on dispose maintenant d'un inhibiteur de la pénicillinase qui, pris en même temps que la pénicilline, permet à celle-ci de faire son travail, car il empêche la pénicillinase de la détruire.

Parmi les autres nouveautés, il convient de signaler le recours à des méthodes computationnelles pour rechercher des antibiotiques potentiels dans un grand nombre de composés. Trois substances se sont révélées ainsi efficaces contre les souches résistantes aux antibiotiques, mais on n'a pas encore entamé la phase des essais cliniques. Des résultats préliminaires publiés en avril 2008 indiquent que le sang de l'alligator contient des protéines qui pourraient, après des manipulations génétiques, devenir des antibiotiques utiles pour l'être humain. À l'été 2008, des chercheurs de Harvard ont révélé qu'une substance naturelle, la moénomycine, qui n'est pas en soi un antibiotique très efficace, pourrait se révéler utile contre les bactéries résistantes aux antibiotiques, une fois réduite à une plus petite molécule. La moénomycine agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie d'une manière différente du mode d'action des autres antibiotiques connus. Étant donné que ce processus biochimique n'a pas encore été exploité par la médecine, les bactéries n'y sont pas devenues résistantes. Toutefois, la molécule est mal absorbée par l'être humain : on cherche donc à développer une molécule qui conserve ce mode d'action mais qui s'absorberait plus facilement. Enfin, en octobre 2008, les chercheurs ont annoncé avoir identifié sur une enzyme requise pour la réplication bactérienne un site pour lequel on peut concevoir une molécule inhibitrice. Les travaux préliminaires indiquent que cette méthode pourrait mener à de nouveaux antibiotiques contre la tuberculose.

CONCLUSION

L'accroissement du recours aux antibiotiques et parfois leur mauvais usage ont donné lieu à la résistance des bactéries à un nombre de plus en plus grand de ces médicaments. Même si la recherche pour trouver de nouveaux antibiotiques continue, il importe de prendre des mesures pour mettre un terme aux pratiques qui favorisent le développement de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

Agence de santé publique du Canada. Programme intégré canadien de surveillance de la résistance antibactérienne (PICRA) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/index-fra.php>).

« Alligator Blood May Put the Bite on Antibiotic-resistant Infections », *ScienceDaily*, 7 avril 2008 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2008/04/080407074556.htm>).

Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (<http://www.tufts.edu/med/apua/index.html>).

Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) (<http://www.ccar-ccra.com>).

E-Therapeutics (<http://etherapeutics.co.uk>).

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (<http://www.rivm.nl/earss>).

Levy, Stuart B. « The Challenge of Antibiotic Resistance », *Scientific American*, vol. 278, n° 3, mars 1998, p. 46 à 53.

Nemecek, Sasha. « Beating Bacteria », *Scientific American*, vol. 276, n° 2, février 1997, p. 38 à 39.

Yuan, Yanqiu *et al.* « Structural analysis of the contacts anchoring moenomycin to peptidoglycan glycosyltransferases and implications for antibiotic design », *ACS Chemical Biology*, vol. 3, n° 7, juillet 2008, p. 429 à 436.