

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Caroline SIX

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2004

**L'utilisation des antibiotiques en médecine
humaine et vétérinaire et l'émergence de
bactéries multirésistantes :
un problème mondial ?**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du Jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
M. Rolland GASNIER, Vétérinaire

Remerciements

Aux membres de ce Jury :

À M. Alain PINEAU, qui a accepté de présider ce Jury de Thèse.

À Mme Nicole GRIMAUD, pour sa disponibilité, sa bonne humeur et ses conseils.

À M. Rolland GASNIER, pour avoir répondu présent à ma proposition.

À la scolarité du bureau F, Mme BOULARD et Melle PADIOU, pour la partie « administration ».

À mon ami Yoann, pour son soutien, sa patience et son aide.

À mes parents, Catherine et Christian SIX, et plus particulièrement Papa pour son aide.

À Emmanuelle et Julien, ma sœur et mon frère ainsi que leurs amis Bertrand et Maëva.

À ma famille, avec une pensée affectueuse pour mon grand-père Maurice.

Au DTC Club® et associés, AliS, Ann-K, Bob, Cécile, Eric, Frédouille, Goum, Mike, Puk, Seb, Thomas, pour les moments passés ensemble à la fac ou ailleurs.

À la Corpo Pharma, pour tous les bons et mauvais moments et pour tout ce que j'y ai appris pendant toutes ces années.

Un merci particulier à M. Eric SCHMITT et M. Stéphane DANIEL qui m'ont fourni beaucoup de documents pour réaliser cette Thèse.

SOMMAIRE

<i>Partie 1 : L'organisation de la cellule bactérienne ; principaux agents pathogènes humains et animaux</i>	9
I. La cellule bactérienne	10
A. Introduction	10
B. Organisation cellulaire de la bactérie	10
C. Transfert de matériel génétique entre bactéries	17
II. Principales bactéries pathogènes pour l'homme et pour l'animal	17
A. Les cocci aérobies à Gram positif	17
B. Les cocci à Gram négatif	20
C. Les bacilles à Gram négatif	20
D. Les bacilles à Gram positif	25
E. Les mycobactéries	26
F. Les bactéries anaérobies strictes	27
<i>Partie 2 : Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, les particularités de l'usage chez les animaux et la résistance aux antibiotiques.</i>	29
I. Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire	30
A. Mode d'utilisation des antibiotiques en médecine humaine.	30
B. Particularités liées à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, notamment chez l'animal destiné à l'alimentation	30
II. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, classification selon leur mode d'action	36
A. Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	36
B. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique	48
C. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique	49
D. Antibiotiques inhibiteurs de l'ADN	54
E. Autres antibiotiques	57
III. Paramètres influençant l'action des antibiotiques	59
A. Les paramètres liés à l'individu et à l'antibiotique	59
B. Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques	63

Partie 3 : Un problème mondial : l'émergence de bactéries multirésistantes ; chiffres et recommandations **70**

I. Un constat alarmant, une préoccupation internationale	71
A. Quelques exemples de bactéries multirésistantes	71
B. Les chiffres des antibiotiques	75
C. La résistance de l'homme à l'animal ?	77
II. Les réactions internationales et l'exemple de la France	80
A. De nombreuses réunions d'expert	80
B. Les réseaux de surveillance, en particulier en France	80
C. La polémique des antibiotiques dans l'alimentation animale	81
III. Les recommandations nationales et internationales	82
A. Un usage prudent et raisonné des antibiotiques	82
B. La surveillance est importante...	85
C. La recherche aussi...	85

TABLE DES FIGURES	4
--------------------------	----------

TABLE DES TABLEAUX	5
---------------------------	----------

LISTE DES ABREVIATIONS	6
-------------------------------	----------

BIBLIOGRAPHIE	91-96
----------------------	--------------

ANNEXES	89-90
----------------	--------------

TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Exemple d'une coloration de Gram positive (corynébactéries)	11
<u>Figure 2</u> : Exemple d'une coloration de Gram négative (<i>E. coli</i>)	11
<u>Figure 3</u> : Schéma général de la structure bactérienne	12
<u>Figure 4</u> : Représentation de la paroi des bactéries à Gram positif	13
<u>Figure 5</u> : Représentation de la paroi des bactéries à Gram négatif	13
<u>Figure 6</u> : Représentation de la membrane cytoplasmique	15
<u>Figure 7</u> : Mode d'action des additifs	32
<u>Figure 8</u> : Schéma récapitulatif pour le calcul des LMR	34
<u>Figure 9</u> : Courbe de représentation du temps d'attente	35
<u>Figure 10</u> : Cibles des antibiotiques d'après [49]	36
<u>Figure 11</u> : Cibles des sulfamides et du triméthoprime dans la voie de synthèse des folates	56
<u>Figure 12</u> : Courbe de la cinétique d'un antibiotique	59
<u>Figure 13</u> : Différences de cinétique selon la voie d'administration	59
<u>Figure 14</u> : Exemple d'un antibiogramme de staphylocoque doré	61
<u>Figure 15</u> : Comparaison des vitesses de bactéricidie d'un antibiotique concentration-dépendant et d'un antibiotique temps-dépendant	62
<u>Figure 16</u> : Transfert de matériel génétique par transduction	64
<u>Figure 17</u> : Transfert de gènes par transformation	64
<u>Figure 18</u> : Transfert par conjugaison	65
<u>Figure 19</u> : Les stratégies de la résistance	66
<u>Figure 20</u> : Emergence, sélection et diffusion des résistances	68
<u>Figure 21</u> : Apparition de la résistance aux antibiotiques	71
<u>Figure 22</u> : La résistance des staphylocoques en Europe	72
<u>Figure 23</u> : Comparaison des quantités d'antibiotiques vendues par l'industrie (1997-1999)	76
<u>Figure 24</u> : Transfert des résistances entre l'environnement, l'homme et l'animal	78

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Infections, sources et mode de transmission de quelques staphylocoques	18
<u>Tableau 2</u> : Principales infections dues aux staphylocoques chez l'animal	18
<u>Tableau 3</u> : Infections, sources et mode de transmission de quelques streptocoques	19
<u>Tableau 4</u> : Principales infections dues aux streptocoques chez l'animal	19
<u>Tableau 5</u> : Les antibiotiques autorisés en France pour l'animal en tant que médicament	31
<u>Tableau 6</u> : Comparaison entre les additifs et les antibiotiques à usage thérapeutique	33
<u>Tableau 7</u> : Spectre antibactérien de la fosfomycine	37
<u>Tableau 8</u> : DCI et présentations de la fosfomycine	37
<u>Tableau 9</u> : DCI et présentations des glycopeptides	39
<u>Tableau 10</u> : Spectre antibactérien du groupe de la pénicilline G	41
<u>Tableau 11</u> : DCI et présentations des pénicillines du groupe G	41
<u>Tableau 12</u> : Spectre antibactérien des pénicillines M	42
<u>Tableau 13</u> : DCI et présentations des pénicillines M	42
<u>Tableau 14</u> : Spectre antibactérien des pénicillines A	43
<u>Tableau 15</u> : DCI et présentations des pénicillines A	43
<u>Tableau 16</u> : DCI et présentations des uréidopénicillines et des carboxypénicillines	44
<u>Tableau 17</u> : DCI et présentations des céphalosporines de première génération	44
<u>Tableau 18</u> : DCI et présentations des céphalosporines de deuxième génération	45
<u>Tableau 19</u> : DCI et présentations des céphalosporines de troisième génération	46
<u>Tableau 20</u> : DCI et présentations des céphalosporines de quatrième génération	47
<u>Tableau 21</u> : DCI et présentations des macrolides	50
<u>Tableau 22</u> : DCI et présentations des quinolones et fluoroquinolones	55
<u>Tableau 23</u> : DCI et noms commerciaux de quelques sulfamides	57
<u>Tableau 24</u> : Sensibilité de <i>S. Typhimurium</i> et d'autres sérovars chez les bovins (1999-2000)	74
<u>Tableau 25</u> : Microorganismes pathogènes résistants majeurs en médecine humaine ⁽¹⁾	79
<u>Tableau 26</u> : Usage prudent des antibiotiques : principes de base	84

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMV** : Association Mondiale des Vétérinaires
- ARF** : Antibiotiques Régulateurs de Flore
- BEH** : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
- BLSE** : Béta-Lactamases à Spectre Etendu
- CLIN** : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- COMISA** : Confédération Mondiale de l'Industrie de la Santé Animale
- CVMP** : Comité du Médicament Vétérinaire
- DDD** : Defined Daily Dose
- DID** : Defined Individual Dose
- DJA** : Dose Journalière Admissible
- DSE** : Dose Sans Effet
- EARSS** : European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- EMA** : Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments
- ERV** : Entérocoques Résistants à la Vancomycine
- FAO** : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FIPA** : Fédération Internationale des Producteurs Agricoles
- GTV** : Groupement Technique Vétérinaire
- InVS** : Institut National de Veille Sanitaire
- LMR** : Limites Maximales de Résidus
- OIE** : Office International des Epizooties
- OMS (ou WHO)** : Organisation Mondiale de la Santé
- ONERBA** : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques
- PLP (ou PBP)** : Protéines de Liaison aux Pénicillines
- SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline
- SIMV** : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif
- SNGTV** : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
- SNIA** : Syndicat National des Industriels de la nutrition Animale
- TIAC** : Toxi Infection Alimentaire Communautaire

INTRODUCTION

À la fin des années 20, Alexander Fleming découvre fortuitement le premier antibiotique (la pénicilline G) suite à la contamination de ses boîtes de Pétri par des *Penicillium*. Puis, après quelques années les progrès s'accroissent : Florey et Chain reprennent ses travaux et un chercheur américain demande l'aide de l'industrie pour la synthèse de la pénicilline à grande échelle. Pendant la seconde Guerre Mondiale, cette molécule est utilisée pour soigner les blessés. Suite à cette période, la recherche connaît un rythme soutenu, les firmes pharmaceutiques travaillent d'arrache-pied pour développer de nouvelles molécules. Parmi les derniers antibiotiques découverts, il faut noter les fluoroquinolones à la fin des années 80, ou encore la famille des oxazolidinones en 1987.

Parallèlement, la médecine vétérinaire se dote elle aussi de « l'arme » antibiotique ; d'une manière générale, les molécules sont commercialisées pour l'animal dix ans après la mise sur le marché chez l'homme. Là encore, de nombreux progrès sont réalisés et on observe même une particularité dans l'utilisation chez l'animal de rente. En effet, les antibiotiques, lorsqu'ils sont employés d'une certaine manière, augmentent la productivité des élevages.

Durant l'époque florissante de la recherche sur les antibiotiques, nous pensions même pouvoir gagner la bataille contre les agents pathogènes... Cependant, c'était sans compter sur l'adaptabilité des bactéries. Certains de ces micro-organismes ont petit à petit acquis la capacité d'échapper à l'action des antibiotiques ; ce phénomène apparaît en moyenne entre 3 et 5 ans après la mise sur le marché d'un médicament. N'oublions pas que la résistance des bactéries aux antibiotiques existait avant l'introduction de ces molécules en thérapeutique. Fleming avait prédit que des germes résisteraient à la pénicilline G, ce qui est le cas en 1944 avec l'apparition des premières souches productrices de β -lactamases.

Longtemps considéré comme un problème hospitalier, le phénomène de résistance émerge peu à peu partout ; il touche aussi bien les pays en voie de développement que les pays développés et aussi bien l'homme que l'animal. Depuis quelques années, des bactéries sont même résistantes à plusieurs antibiotiques, le monde médical parle de multirésistance. Les inquiétudes grandissent : les antibiotiques seront-ils un jour inefficaces ? Quelle est la part de responsabilité de la médecine humaine ? Quelle est celle de la médecine vétérinaire ? Ou encore celle des patients ?

Pour nous aider à bien cerner ce problème, nous développerons trois parties dans cette thèse. Dans la première partie, nous parlerons des bactéries, de leur organisation cellulaire car elle conditionne l'action des antibiotiques, ainsi que des principaux pathogènes rencontrés chez l'homme et chez l'animal. Le deuxième temps sera consacré aux antibiotiques : l'usage que l'on en fait en médecine humaine et en médecine vétérinaire, les molécules utilisées et les différents types de résistance. Enfin, nous terminerons ce sujet par quelques chiffres sur la consommation des antibiotiques et par des exemples de recommandations des autorités.

Partie 1 :

**L'organisation de la cellule
bactérienne ; principaux
agents pathogènes humains et
animaux.**

I. La cellule bactérienne

A. Introduction [25], [30]

Il y a environ 3,5 milliards d'années, les premiers organismes vivants apparurent sur Terre ; ils semblaient assez proches de certaines bactéries actuelles. De nos jours, les bactéries représentent la majorité de la biomasse sur Terre. Il est étonnant de voir de quelle manière elles ont réussi à s'adapter à des environnements parfois austères.

L'homme, tout comme l'animal, n'entre en contact qu'avec quelques groupes de bactéries : dans son environnement, sa flore commensale (la peau, les muqueuses...). Certains de ces micro-organismes sont même indispensables, c'est le cas par exemple lors de la digestion. En revanche, il existe un groupe dit pathogène, c'est-à-dire responsable de maladies.

B. Organisation cellulaire de la bactérie [25], [30], [52]

Dans la classification des êtres vivants, les bactéries sont des êtres unicellulaires appartenant au groupe des Procaryotes. Ceci correspond à quelques caractères spécifiques comme par exemple la reproduction sur un mode asexué ou encore l'absence de membrane nucléaire. Leur taille est comprise entre 1 et 10 μm .

1. Eléments révélés par la microscopie [25], [30], [52]

Suite aux observations microscopiques, il a été noté que les bactéries se présentaient sous deux formes : des bâtonnets, appelés bacilles, ou des sphères, appelés coques. De plus, les coques peuvent se regrouper : en grappes ou en chaînettes plus ou moins longues. Quant aux bacilles, ils peuvent être de forme régulière ou non, droits, incurvés ou même spiralés. Ces types de regroupements ainsi que la forme générale de la bactérie sont des éléments qui permettent l'identification de ces organismes.

Enfin, pour compléter cette identification, on observe aussi les bactéries soumises à la coloration de Gram (à base de violet de gentiane, de lugol, d'alcool et de fuschine), dont le principe repose sur une plus ou moins grande perméabilité à l'alcool de la paroi bactérienne. Ainsi, on distingue, selon cette coloration, les bactéries à Gram positif (colorées en violet) et les bactéries à Gram négatif (colorées en rose).

Figure 1 : Exemple d'une coloration de Gram positive (corynébactéries) [30]

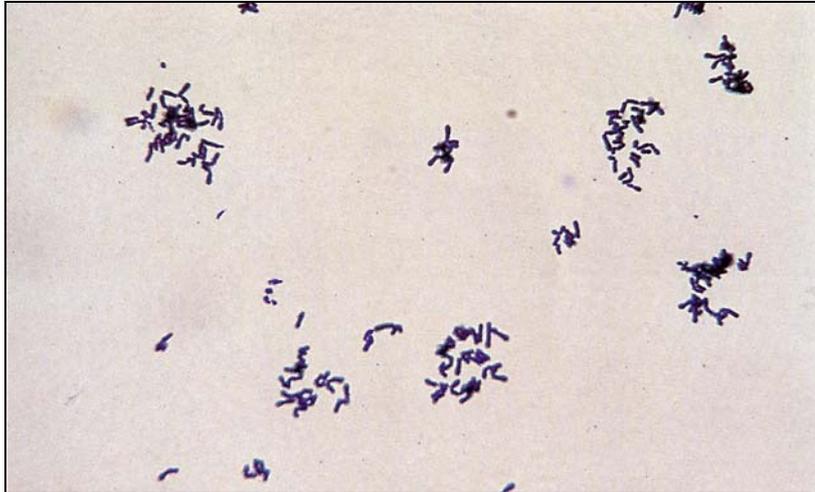
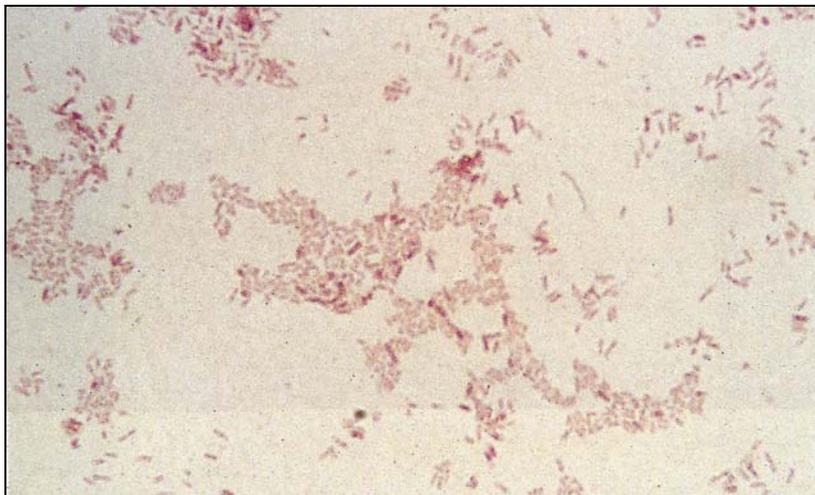
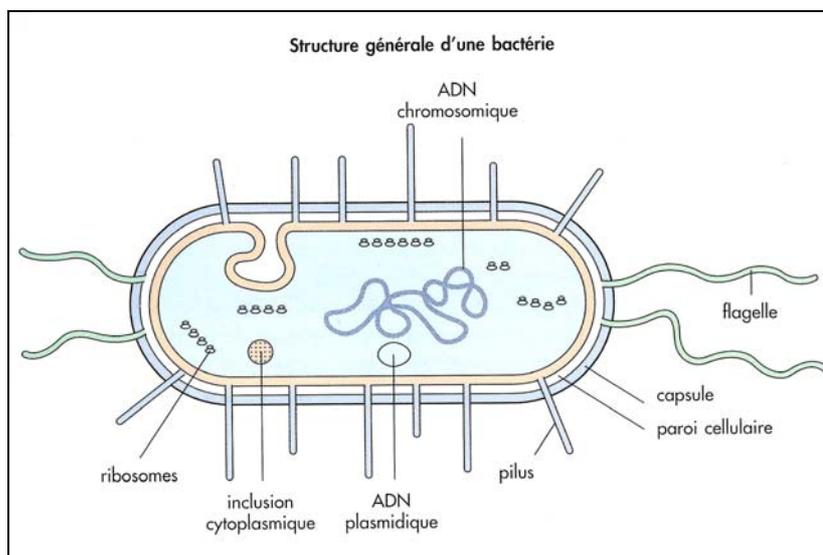


Figure 2 : Exemple d'une coloration de Gram négative (*E. coli*) [30]



2. Schéma général d'une bactérie

Figure 3 : Schéma général de la structure bactérienne [30]



Remarques :

- La capsule est un élément facultatif.
- L'ADN est circulaire et n'est pas contenu dans un noyau.

3. La paroi bactérienne [25], [30], [52]

La paroi est un élément essentiel pour les bactéries, elle est présente chez chacune d'elles, sauf chez les mycoplasmes. Elle se situe à l'extérieur de la membrane cytoplasmique dont elle est séparée par l'espace périplasmique. La paroi est une structure rigide qui assure maintien et protection (vis-à-vis de la pression osmotique essentiellement) à la bactérie.

La coloration de Gram a permis de révéler deux compositions différentes pour la paroi. C'est ainsi qu'il a été établi une classification des bactéries :

- les bactéries à Gram positif, colorées en violet. Leur paroi est constituée d'une couche de peptidoglycane.
- les bactéries à Gram négatif, colorées en rose. Leur paroi possède une membrane à l'extérieur de ce peptidoglycane.

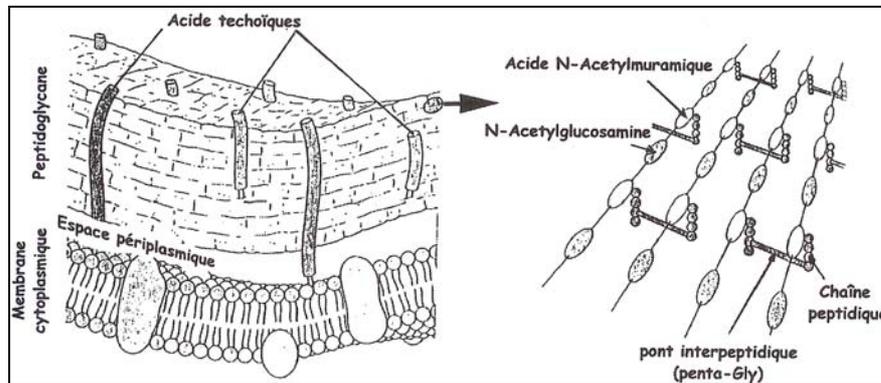
Toutefois, certaines bactéries restent non colorables par la coloration de Gram, c'est le cas notamment des mycoplasmes et des tréponèmes.

Le principal constituant de la paroi est le peptidoglycane ou muréine. Il s'agit d'un polymère formé de molécules de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (ANAM) sur lesquelles se fixent des chaînes peptidiques.

a) Les bactéries à Gram positif [25], [52]

Lorsqu'on les observe au microscope, leur paroi apparaît comme homogène et épaisse : elle est composée presque exclusivement de peptidoglycane. Celui-ci est associé à des molécules d'acides teichoïques, responsables de la fixation à la membrane cytoplasmique.

Figure 4 : Représentation de la paroi des bactéries à Gram positif [25]



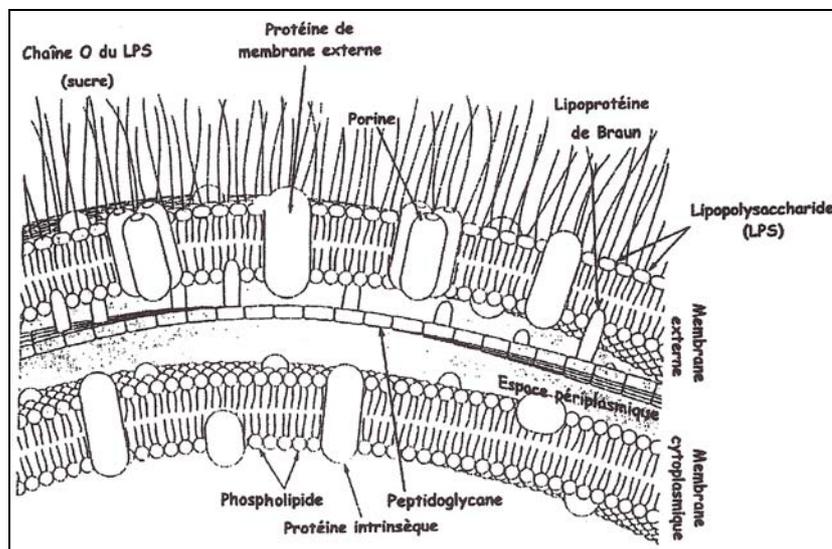
b) Les bactéries à Gram négatif [25], [52]

Leur paroi est plus complexe que celle des bactéries à Gram positif. La couche de peptidoglycane est plus fine, elle est entourée par une membrane externe. Cette dernière est composée de phospholipides, vers l'intérieur, et de lipopolysaccharide, vers l'extérieur. Ce lipopolysaccharide (LPS) est le constituant caractéristique des bactéries à Gram négatif.

À l'intérieur du lipopolysaccharide, on trouve des molécules de lipide A, il s'agit d'une endotoxine qui contribue au pouvoir pathogène de ces bactéries (elle est en partie responsable de la fièvre). On note également la présence d'antigènes de surface, de porines, d'adhésines.

Dans l'espace périplasmique, c'est-à-dire entre le peptidoglycane et la membrane cytoplasmique, on trouve les enzymes assurant la synthèse du peptidoglycane. Ce sont les protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Figure 5 : Représentation de la paroi des bactéries à Gram négatif [25]



c) Rôles de la paroi bactérienne [25], [52]

La paroi bactérienne joue trois rôles :

- elle protège la cellule des variations physico-chimiques et notamment des variations de pression osmotique, mais également d'autres facteurs comme la température, le pH...
- elle permet les échanges avec le milieu extérieur (sucres, protéines, antibiotiques...) et porte les antigènes bactériens et les adhésines responsables de la fixation chez l'hôte.
- enfin, la paroi est la cible de certaines molécules antibiotiques.

d) Synthèse de la paroi [6], [52]

La synthèse du peptidoglycane est complexe et nécessite l'intervention d'une trentaine d'enzymes. Elle comporte trois étapes principales :

➤ la phase cytoplasmique

Au cours de celle-ci, il y a formation d'UDP-acétylmuramyl-pentapeptide terminé par un dipeptide. Cette première étape fait intervenir la phosphoénolpyruvate transférase, dont le substrat est le phosphoénolpyruvate, ainsi qu'une racémase et une synthétase.

➤ la phase membranaire

C'est pendant cette étape que l'on obtient un polymère entre l'acétylglucosamine et l'UDP-acétylmuramyl-pentapeptide. Celui-ci sort du cytoplasme à travers la membrane cytoplasmique.

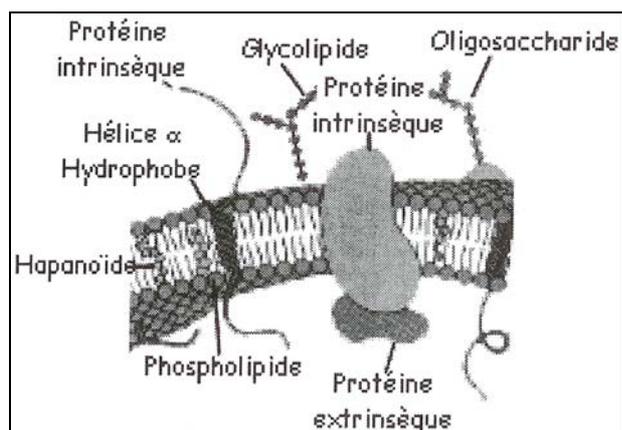
➤ la phase pariétale

Cette phase comporte une transglycosylation (formation de liaisons glucidiques), puis une transpeptidation (formation de liaisons peptidiques entre acides aminés). Les enzymes responsables sont des transglycosylases et des transpeptidases.

4. La membrane cytoplasmique : structure et rôle [25]

Comme toutes les membranes biologiques, la membrane cytoplasmique des bactéries est formée d'une double couche de phospholipides, des molécules amphiphiles. Les deux couches sont collées par leur pôle hydrophobe, l'espace entre les deux est donc hydrophobe. A l'intérieur de cette double couche, on trouve des protéines sur lesquelles peuvent se greffer des sucres. Il est à noter que cette membrane ne contient pas de cholestérol, ce qui la différencie de la cellule eucaryote.

Figure 6 : Représentation de la membrane cytoplasmique [25]



Chez les bactéries, la membrane cytoplasmique contient les enzymes de la chaîne respiratoire. Elle joue aussi un rôle dans l'échange de nutriments entre le milieu extérieur et le cytoplasme. Ces échanges se font par diffusion passive ou par transport actif. Enfin, la membrane contient des protéines qui fournissent à la bactérie des informations sur son environnement.

5. Le cytoplasme [25]

C'est un hydrogel protéique qui contient les organites cellulaires dont les ribosomes. Ces ribosomes sont les organites les plus nombreux, ils sont formés de deux sous-unités : une unité 50 S et une unité 30 S. On trouve aussi dans le cytoplasme des réserves d'énergie (glycogène...).

6. Le génome bactérien [25], [49], [52], [56]

Chez les bactéries, l'information génétique est portée par un unique double brin d'ADN circulaire placé dans le cytoplasme. Ce chromosome bactérien doit être surenroulé pour pouvoir tenir dans la cellule. Les enzymes responsables de cet enroulement sont l'ADN gyrase et la topoisomérase. Une particularité des cellules bactériennes est la présence d'ADN extrachromosomique sous forme de plasmides, de transposons ou encore d'intégrons.

a) Les plasmides

Ce sont des fragments d'ADN bicaténaire généralement circulaires et doués de répllication indépendante du chromosome. Leur taille est comprise entre 2 et 100 kilo paires de bases.

Ces plasmides sont des éléments importants dans l'évolution des populations bactériennes. En effet, ils portent des gènes de résistance aux antibiotiques, aux antiseptiques, aux métaux lourds... Les plasmides portent aussi des gènes qui influent sur la virulence et sur le métabolisme.

Ils sont pour la plupart conjugatifs, c'est-à-dire qu'ils peuvent être transférés à d'autres bactéries par conjugaison (cf. partie 2). Une autre propriété des plasmides est qu'ils peuvent s'intégrer totalement ou en partie au chromosome bactérien. Enfin, ils peuvent servir de vecteurs aux transposons et aux intégrons.

b) Les transposons

Les transposons sont de courtes séquences d'ADN bicaténaire qui peuvent s'insérer dans le chromosome bactérien ou dans les plasmides. Ils sont aussi appelés gènes sauteurs. Leur taille varie entre 0,7 et 10 kilo paires de bases.

Contrairement aux plasmides, les transposons ne peuvent pas se répliquer et doivent donc être contenus dans une structure possédant un système de répllication, comme le chromosome ou le plasmide. Il arrive souvent qu'un plasmide contienne plusieurs transposons.

Les transposons portent des gènes de résistance, ils sont également responsables de restructurations dans le génome et influent donc sur l'évolution bactérienne.

c) Les intégrons

Les intégrons sont une spécificité que l'on observe pour l'instant que chez les bactéries à Gram négatif, plus particulièrement chez les Entérobactéries. Ce sont des fragments d'ADN, mobiles composés de deux régions conservées entre lesquelles peuvent s'insérer des cassettes ou « gènes cassettes ». Ces cassettes portent, dans la majorité des cas, un ou plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques.

La région 5' code pour l'intégrase, l'enzyme responsable de l'insertion de la cassette, et contient le promoteur utile à l'expression de ces gènes. Quant à la région 3', elle peut contenir un autre gène de résistance.

Ces structures d'ADN ne possèdent pas de système de répllication autonome. Les intégrons sont hébergés dans un transposon ou véhiculés par un plasmide. Ce sont des systèmes très efficaces pour la capture et la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques.

7. Autres éléments de la structure des bactéries [25], [52]

Les pili sont des structures fibrillaires que l'on n'observe qu'au microscope électronique. Les pili communs ont un rôle d'antigène et sont responsables des phénomènes d'adhésion. Les pili sexuels interviennent dans les phénomènes d'échanges génétiques entre bactéries.

Les flagelles sont responsables de la mobilité de la cellule bactérienne. Ils peuvent être nombreux et présents tout autour de la cellule, ou bien être unique à une extrémité de la cellule.

La capsule est un élément extracellulaire présent chez certaines bactéries, c'est un élément protecteur vis-à-vis du milieu extérieur. Elle contribue donc à la virulence des bactéries qui en possèdent une.

C.

Transfert de matériel génétique entre bactéries [25], [56]

Le phénomène de transfert génétique est relativement fréquent chez les bactéries, il permet la diffusion rapide et étendue des informations génétiques. On le qualifie de transfert horizontal car il a lieu en dehors du mécanisme de reproduction (ou transfert vertical). Il existe trois mécanismes pour ce transfert horizontal : la transduction, la transformation, la conjugaison. (cf. partie 2)

La bactérie réceptrice peut recevoir un fragment du chromosome, un plasmide ou encore un transposon. Il ne peut y avoir recombinaison que si l'ADN exogène trouve une homologie dans le génome receveur. En absence d'homologie, l'ADN exogène peut s'intégrer dans le génome receveur, c'est notamment le cas des transposons, il y alors gain de matériel génétique. Si l'ADN exogène est un plasmide, il n'y aura pas de recombinaison avec le chromosome bactérien.

II. Principales bactéries pathogènes pour l'homme et pour l'animal

La difficulté de ce listing réside dans le fait qu'il existe un grand nombre d'espèces animales et donc beaucoup d'agents pathogènes différents. Par conséquent, nous limiterons notre étude aux grandes catégories d'animaux destinés à l'alimentation humaine : les bovins, les porcins et les volailles.

A. Les cocci aérobies à Gram positif

1. Les staphylocoques [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Le genre *Staphylococcus* regroupe des espèces bactériennes immobiles, disposées en amas. C'est le groupe le plus fréquemment isolé en laboratoire. Ce sont des bactéries très répandues dans la nature mais aussi sur la peau et les muqueuses de l'homme et des animaux.

Le staphylocoque doré (*S. aureus*) est un germe que l'on rencontre très souvent, on le distingue des staphylocoques « blancs » tels que *S. epidermis*, *S. saprophyticus*.

Tableau 1 : Infections, sources et mode de transmission de quelques staphylocoques [30]

<u>Organismes</u>	<u>Principales infections</u>	<u>Autres infections</u>	<u>Réservoir</u>			<u>Transmission</u>			
			Homme	Animal	Env.	Oro-fécale	Aérosol	Directe	Nosocomiale
<i>S. epidermidis</i>	Bactériémies chez l'immunodéprimé.		+	-	-	-	-	+	+
<i>S. saprophyticus</i>	Infections urinaires.		+	-	-	-	-	+	-
<i>S. aureus</i>	Furoncle, impétigo, infections de plaies, septicémie, ostéomyélite.	Pneumonie, endocardite, syndrome du choc toxique, intoxication alimentaire.	+	+	+/-	+	+	+	+

Tableau 2 : Principales infections dues aux staphylocoques chez l'animal [35], [38], [41], [61]

<u>Animaux</u>	<u>Principales infections</u>
Bovins	Infections urinaires, panaris, mammites, endométrites, arthrites.
Porcins	Arthrites, mammites, endométrites, avortements, infections de la peau (épidermite exsudative).
Volailles	Abcès, arthrites, septicémies.

2. Les streptocoques [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

La famille des *Streptococcaceae* comprend les genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactococcus*, ce sont des bactéries souvent observées en chaînettes. Ce sont des bactéries ubiquitaires (sol, air...), qui sont aussi commensales chez l'homme et l'animal (système digestif, cutané...).

Il existe plusieurs classifications des streptocoques. Celle que l'on utilise actuellement est basée sur leur séquence d'ARNt ; il y a ainsi six groupes :

- groupe I : les streptocoques pyogéniques (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*...).
- groupe II : les streptocoques du groupe D (*S. bovis*...).
- groupe III : *Pneumococcus*, ou *viridans* (*S. pneumoniae*, *S. milleri*...)
- groupe IV : *Streptococcus mutans*.
- groupe V : *Streptococcus salivarius*.
- groupes VI : des espèces non classables (*S. suis*...).

Tableau 3 : Infections, sources et mode de transmission de quelques streptocoques [30]

<u>Organisme</u>	<u>Principales infections</u>	<u>Autres infections</u>	<u>Réservoir</u>			<u>Transmission</u>			
			Homme	Animal	Env.	Oro-fécale	Aérosol	Directe	Nosocomiale
<i>S. pyogenes</i> (adapté à l'homme)	Angine, impétigo, cellulite, scarlatine (RAA, GN).	Fièvre puerpérale, érysipèle, septicémie.	+	-	-	-	+	+	+
<i>S. agalactiae</i> (dans la flore vaginale de certaines femmes)	Infection néonatale, méningite.	Fièvre puerpérale, ostéomyélite.	+	-	-	-	+	+	-
<i>S. pneumoniae</i> (commensal de l'oropharynx)	Pneumopathies, otites moyennes.	Méningites, septicémies.	+	-	-	-	+	-	-
<i>S. bovis</i>	Endocardites, bactériémies.		+	+	-	-	-	+	-
<i>S. milleri</i> (commensal de la bouche et de l'intestin)	Infections abdominales, abcès cérébral, infection de plaies.		+	-	-	-	-	+	+

Tableau 4 : Principales infections dues aux streptocoques chez l'animal [35], [38], [41], [61]

<u>Animaux</u>	<u>Principales infections</u>
Bovins	Arthrites, endométrites, mammites (<i>S. agalactiae</i> , <i>S. uberis</i>), panaris, infections urinaires.
Porcins	Arthrites, polyarthrites, nécroses de la face, otites, complications pulmonaires, septicémies.
Volailles	Essentiellement les streptocoques du groupe D, dans des pathologies digestives.

3. Les entérocoques [25], [52]

Auparavant, les entérocoques étaient classés avec le genre *Streptococcus*, mais, sur la base de caractères de culture, ils ont été séparés. Les entérocoques sont des bactéries disposées par paires ou en chaînettes.

Ce sont des bactéries intestinales de l'homme et de l'animal, on les trouve aussi sur les muqueuses génitales. Les deux espèces les plus fréquentes sont *E. faecalis* et *E. faecium*. Ce sont des organismes responsables d'infections urinaires, de bactériémies et d'endocardites chez l'homme. En médecine humaine, la majorité des contaminations se fait à partir de la propre flore du malade.

B. Les cocci à Gram négatif [25], [52]

Ce groupe contient essentiellement la famille des *Neisseriaceae*. Les bactéries du genre *Neisseria* sont immobiles, groupées par deux en diplocoques sur leur face plane.

Les *Neisseria* sont des bactéries commensales des muqueuses de l'homme et des animaux.

1. Le gonocoque (*N. gonorrhoeae*)

Cette bactérie a une forme typique en « grain de café ». Le gonocoque est fragile, c'est un hôte obligatoire des muqueuses de l'homme. La contamination est interhumaine et essentiellement par voie sexuelle, il est responsable de la blennorragie.

2. Le méningocoque (*N. meningitidis*)

C'est une bactérie spécifique de l'homme, elle vit dans le nasopharynx. La transmission se fait entre homme par l'intermédiaire de la salive (voie aérienne), elle provoque la méningite, une maladie à déclaration obligatoire.

C. Les bacilles à Gram négatif

1. La famille des Entérobactéries

Cette famille regroupe des bactéries dont l'habitat (normal ou pathogène) est le tube digestif de l'homme ou de l'animal. C'est un groupe très vaste de bactéries, on y retrouve entre autres les genres *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*...

a) *Escherichia coli* [25], [30], [35], [38], [41], [52] [61]

Chez l'homme, il s'agit d'une bactérie responsable d'un certain nombre d'infections. On isole ce germe dans des infections extra-intestinales comme des cystites, des pyélonéphrites, des péritonites, des infections méningées ou encore des bactériémies. De plus, il est aussi responsable d'infections digestives : des diarrhées, des gastro-entérites, des colites hémorragiques.

Chez les animaux, le colibacille est un pathogène relativement important. Chez les volailles, cette bactérie est responsable d'infections respiratoires, génitales, ostéo-articulaires, digestives ou encore de septicémies. C'est aussi un agent causal, chez les porcs, d'endométrites, de mammites, d'infections urinaires, d'arthrites, d'entérites ou de diarrhées (dites colibacillaires). Enfin, chez les bovins, *E. coli* est un germe que l'on retrouve fréquemment en cas d'arthrites, d'endométrites, d'entérites, de mammites ou d'infections urinaires.

b) *Salmonella* [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Ce genre comprend deux espèces pathogènes pour l'homme : *S. enterica* (divisée en sous-espèces et sérovars) et *S. bongori* (très rare). Chez l'animal, on retrouve *S. enterica*, mais aussi *S. dublin* (pour les bovins), *S. choleraesuis* (pour les porcs), *S. typhimurium*.

Ce sont des hôtes du tube digestif de l'homme et de l'animal, il est possible d'en trouver dans le milieu extérieur lorsqu'un individu malade en excrète dans ses selles. La transmission à l'homme comme à l'animal se fait par voie orale, via les aliments ou l'eau. Les salmonelloses sont des maladies à déclaration obligatoire chez l'homme, on en distingue deux catégories : des diarrhées (dans le cas des toxi-infections alimentaires collectives ou TIAC après ingestion d'un aliment contaminé), et des septicémies (dans les cas où la bactérie passe dans le sang après infection alimentaire ou bien en cas de fièvre typhoïde). Chez l'homme, la prévention passe par l'hygiène alimentaire, il existe aussi un vaccin contre la fièvre typhoïde. Chez l'animal, il existe des vaccins pour les bovins, les volailles mais pas pour les porcs.

Dans le monde animal, les salmonelles sont responsables d'entéro-invasion c'est-à-dire une colonisation de l'intestin. Ce phénomène provoque des diarrhées et on observe même des signes généraux graves (jusqu'à la mort de l'animal) quand la bactérie gagne tout l'organisme. Il faut savoir que l'animal infecté excrète énormément de bactéries, d'où l'importance du traitement antibiotique et de l'isolement des sujets malades. Les salmonelles ont d'autres localisations comme l'utérus, le placenta (d'où des avortements), les poumons, les articulations... Les salmonelles sont un problème important dans les élevages animaux et surtout chez les volailles : en effet, la contamination de l'homme par l'animal est possible. Le risque le plus important provient, par exemple, de la consommation d'œufs souillés par des déjections contaminées. Le risque est moins important lors de l'ingestion de viande de volaille, de porc ; il est encore moindre avec la viande bovine et les produits laitiers. La prévention réside dans l'hygiène dans les élevages (présence de lavabos...) et dans les abattoirs (éviter les souillures), mais aussi dans le mode de conservation des produits « à risque ».

c) *Shigella* [25], [52]

Ce genre constitue un problème de santé publique dans les pays en voie de développement, en effet, les shigelles sont à l'origine d'une mortalité infantile élevée. On les retrouve uniquement dans le tube digestif de l'homme (malade ou porteur sain), la transmission se fait par les aliments ou l'eau de boisson. D'où sa prépondérance dans les pays à bas niveau d'hygiène.

Les *Shigella* sont responsables de dysenterie bacillaire, de colites infectieuses et de gastro-entérites. Les selles sont sanglantes avec des glaires et des fausses membranes car la bactérie provoque des ulcérations et des inflammations de la muqueuse.

d) Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Yersinia [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

- *Proteus*

Les *Proteus* constituent un genre très fréquent dans l'environnement, notamment l'eau et le sol. Ce sont également des commensaux de l'intestin, du conduit auditif et de l'oropharynx de l'homme. Ils sont surtout responsables d'infections urinaires et sont très présents à l'hôpital, principalement en cas de surinfections. Chez les bovins, ils sont isolés dans des cas de cystites.

- *Klebsiella*

Ce sont de gros bacilles qui possèdent une capsule. Ces bactéries sont très répandues dans l'environnement (l'eau, le sol, la poussière). Elles font également partie de la flore commensale du tube digestif et de l'oropharynx de l'homme et de l'animal.

Les *Klebsiella* sont surtout présentes à l'hôpital, leur transmission se fait par manuportage (la transmission par voie digestive est plus un problème hospitalier). L'espèce la plus fréquente est *K. pneumoniae*. Elles sont la cause d'infections opportunistes chez les malades hospitalisés : infections broncho-pulmonaires, urinaires... Chez les porcs et les bovins, elles sont surtout responsables de mammites.

- *Enterobacter*

Les espèces les plus fréquentes chez l'homme sont *E. cloacae* et *E. aerogenes*. Les *Enterobacter* sont des bactéries commensales du tube digestif et sont des pathogènes opportunistes à l'hôpital. Les deux espèces citées précédemment sont responsables d'infections urinaires, de suppurations et de bactériémies.

- *Yersinia*

Ces bactéries ne sont pas des hôtes habituels du tube digestif et ne vivent pas dans l'environnement. C'est le genre auquel appartient le bacille de la peste, *Yersinia pestis*. Cette maladie touche essentiellement les rongeurs, elle peut être transmise à l'homme et aux autres animaux par la puce du rat : c'est la peste bubonique chez l'homme. Il existe un mode de transmission par voie aérienne entre hommes, c'est la peste pulmonaire.

2. Autres bacilles à Gram négatif

a) Les Pseudomonas [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Le bacille pyocyanique, *Pseudomonas aeruginosa*, est une bactérie mobile que l'on reconnaît facilement grâce à la présence d'un pigment bleu, la pyocyanine. Chez certaines espèces, on trouve aussi un pigment vert fluorescent, la pyoverdine. Ce bacille vit dans l'eau et le sol ; à l'hôpital, on le trouve dans les lieux humides (robinetterie, savons antiseptiques...). C'est également un hôte de la flore digestive de l'homme (on le trouve aussi parfois dans la salive).

P. aeruginosa est un germe opportuniste, responsable avant tout d'infections nosocomiales. Il est très présent chez les malades sous immunosuppresseurs, les brûlés, mais également chez les patients atteints de mucoviscidose. Chez les animaux, il est responsable d'endométrites (bovins), de septicémies (volailles), de mammites (porcs).

b) Les *Campylobacter* [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Les *Campylobacter* sont des bacilles fins et mobiles grâce à un flagelle. Les bactéries jeunes et les bactéries plus anciennes ont des formes différentes (spiralée pour les plus âgées).

Une espèce est pathogène chez l'animal et opportuniste chez l'homme, il s'agit de *Campylobacter fetus fetus*. Elle est responsable d'avortements chez les ovins et les bovins ; chez l'homme elle cause des septicémies du malade immunodéprimé, des infections méningées, des endocardites, des infections génitales hautes.

Les *Campylobacter* les plus fréquents sont : *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*. Ce sont des bactéries commensales chez les animaux et essentiellement chez les volailles, source de contamination majeure de l'homme. On en trouve aussi chez le chat, le chien et le porc. Ces espèces sont responsables chez l'homme de gastro-entérites qui touchent surtout les enfants dans les pays en développement, mais que l'on retrouve aussi dans les pays développés.

Ce sont des bactéries qui contaminent fréquemment les volailles via l'eau, le sol ou par contact avec des animaux malades. Du fait de la possible transmission à l'homme (dans le cas de TIAC), la prévention réside en une hygiène stricte dans les élevages et en des contrôles sur la viande.

c) Les *Brucella* [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Les *Brucella* sont des coccobacilles immobiles responsables d'une zoonose, la brucellose. On rencontre trois espèces :

- *B. melitensis*, chez les ovins et les caprins.
- *B. abortus*, chez les bovins.
- *B. suis*, chez les porcins et le lièvre.

Chez les porcs et les bovins, ces bactéries sont en général responsables d'avortements de la femelle et atteignent les glandes génitales du mâle. Le contagement des animaux se fait par voie cutanéomuqueuse, les traitements antibiotiques sont interdits pour les bovins. La brucellose bovine et la brucellose porcine sont deux maladies réglementées.

La contamination humaine peut se faire de deux façons :

- par contact direct, cutané ou muqueux, avec les animaux porteurs. C'est une maladie professionnelle.
- par ingestion de lait cru ou de fromage fabriqué artisanalement.

Chez l'homme, la brucellose peut rester silencieuse. Lorsqu'elle se déclare, il existe plusieurs formes. La forme aiguë, rare, se caractérise par une fièvre ondulante avec sueurs et douleurs. Les formes subaiguës sont souvent décelées lors de l'apparition des complications (ostéo-articulaires et neuro-méningées). Enfin, on trouve la brucellose chronique, c'est-à-dire une asthénie constante.

d) Les *Haemophilus* [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Ces bactéries sont des coccobacilles immobiles qui nécessitent la présence de facteurs sanguins pour leur développement. Le plus fréquent des *Haemophilus* est *H. influenzae*. C'est une espèce qui vit dans les voies aériennes supérieures de l'homme. La transmission interhumaine se fait par la salive (gouttelettes de Pflügge).

La souche b de *H. influenzae* est à l'origine de la méningite purulente chez l'enfant de moins de cinq ans. On observe des séquelles graves dans 15 à 25% des cas (perte d'audition...) d'où la mise en place d'une vaccination depuis 1993 en France.

C'est une bactérie qui est aussi responsable chez l'homme d'infections ORL et oculaires telles qu'une épiglottite (la plus grave), une sinusite, une conjonctivite..., d'infections pulmonaires, de surinfections des bronchites chroniques et des mucoviscidoses, de péritonites, d'infections cutanées et génitales.

Chez le porc, on trouve *H. parasuis*, responsable de la maladie de Glässer (atteintes respiratoires, nerveuses et locomotrices) et de complications pulmonaires. Chez les volailles, on isole *H. paragallinarum* lors de coryza infectieux, une inflammation des voies aériennes supérieures accompagnée d'une conjonctivite. Enfin, chez les bovins, *H. somnus* est un agent causal de méningites, d'arthrites et d'infections respiratoires.

e) Les *Pasteurella* [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Il s'agit d'un bacille immobile, parfois capsulé. Chez l'homme, on distingue trois espèces : *P. canis*, *P. dagmatis* et *P. multocida*. Cette dernière est la plus fréquente, c'est un hôte des voies aériennes supérieures et de la cavité buccale de beaucoup d'animaux comme les chats, les chiens, les volailles, les bovins... On la retrouve chez l'homme suite à une morsure ou à une griffure (chat). *P. multocida* est responsable chez l'homme notamment de bactériémies, d'endocardites, de méningites, d'infections ORL, ostéo-articulaires... C'est un germe qui se multiplie aussi très bien dans les carcasses des animaux infectés.

Chez l'animal, en particulier chez les bovins, *P. multocida* est une bactérie fréquemment mise en cause dans des infections du tractus respiratoire. Son pouvoir pathogène est dû à la présence de toxines. Deux autres espèces sont isolées : *Mannheimia haemolytica* et *Haemophilus somnus*. Les bovins sont des porteurs asymptomatiques de ces pasteurelles au niveau des muqueuses respiratoires superficielles.

Dans les élevages de volailles, les pasteurelles sont responsables de pertes économiques importantes. Leur pouvoir pathogène est révélé par un stress de l'animal porteur. Dans les cas les plus aigus, les volailles atteintes ont une mort foudroyante avec cyanose. Ces bactéries peuvent aussi être responsables de septicémies et d'hémorragies.

Chez les porcs, elles causent des troubles ORL comme des otites, des pneumonies, des rhinites, ou encore des complications pulmonaires.

f) Les Bordetella [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Bordetella pertussis ou bacille de Bordet et Gengou, est l'agent de la coqueluche chez l'homme (infection respiratoire). Il s'agit d'une bactérie immobile et capsulée. *B. pertussis* est une espèce spécifique de l'homme, la transmission se fait par contact avec les malades (contamination aérienne). Depuis l'introduction du vaccin anti-coquelucheux en France, les épidémies de coqueluche sont devenues rares.

Chez le porc, on isole *B. bronchiseptica* dans la bordetellose pulmonaire, une maladie des porcelets. Il s'agit d'une pathologie aiguë à mortalité importante.

g) Les Legionella [25], [52]

L'espèce la plus connue est *Legionella pneumophila*, elle a été découverte en 1977 suite à une épidémie chez des légionnaires. Cette bactérie affectionne tout particulièrement le réseau de distribution de l'eau (canalisations, climatisations, nébuliseurs...). La transmission à l'homme se fait par voie aérienne ; la bactérie provoque la légionellose, une pneumopathie aiguë à déclaration obligatoire dont le nombre de cas augmente depuis 1995. Cette maladie peut être mortelle, surtout chez les personnes âgées et immunodéprimées.

D. Les bacilles à Gram positif

1. Listeria monocytogenes [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

C'est une petite bactérie que l'on retrouve partout : sur les végétaux, le sol, dans l'eau, dans les selles de nombreux animaux. Sa caractéristique principale est qu'elle peut se développer à + 4°C (température des réfrigérateurs). La transmission à l'homme se fait par les aliments souillés : rillettes, fromages, crudités... La listériose est rare mais elle peut être grave, surtout chez la femme enceinte et l'immunodéprimé. C'est une maladie à déclaration obligatoire qui provoque des conjonctivites, des pneumonies, des méningites... chez l'adulte, et l'avortement chez la femme enceinte. La listériose peut aussi se transmettre au bébé, il peut naître infecté ou mort. Après la naissance, l'infection peut alors se déclarer ou rester inaperçue.

Chez les bovins et les porcs, la listériose est une maladie peu grave, rare chez le porc ; mais du fait de la gravité lors de la transmission à l'homme, les animaux sont très contrôlés. La listériose animale se présente sous deux formes : une forme abortive et une forme nerveuse (encéphalite). La contamination se fait par les matières boueuses ou par des aliments de mauvaise qualité (mauvaise conservation des ensilages...).

2. Les corynébactéries [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Ce sont des bactéries en forme de massues. On trouve dans ce groupe le bacille responsable de la diphtérie : *Corynebacterium diphtheriae*. Chez l'homme, on trouve cette bactérie au niveau du rhino-pharynx, quelques fois sur la peau. *C. diphtheriae* se transmet par les sécrétions rhino-pharyngées du malade, mais aussi par contact avec des porteurs sains. Elle provoque la diphtérie, une angine avec formation d'une fausse membrane qui recouvre le voile du palais. La bactérie fabrique une exotoxine qui diffuse et provoque des paralysies (cœur, rein...). En France, le vaccin contre la diphtérie est obligatoire ; depuis 1989 aucun cas de diphtérie n'a été observé.

Plusieurs espèces de corynébactéries sont isolées dans les cas de cystites et de pyélonéphrites chez les bovins.

E. Les mycobactéries [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcoolo-résistants (une propriété à la base d'une coloration spécifique), immobiles, à multiplication lente. Il y a trois espèces pathogènes pour l'homme.

1. Mycobacterium tuberculosis

Cette mycobactérie est le germe mis en cause dans la tuberculose humaine, on l'appelle aussi bacille de Koch. La contamination se fait par les gouttelettes de Pflügge, une transmission par voie digestive est possible. La tuberculose touche le système respiratoire, c'est une maladie à déclaration obligatoire. En France, la vaccination intradermique par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est obligatoire pour les enfants entrant en collectivité. Ce bacille a été obtenu par repiquages de *M. bovis* pendant douze ans.

2. Mycobacterium paratuberculosis

C'est une bactérie responsable d'une entérite paratuberculeuse chez les bovins. C'est une affection chronique qui évolue en trois phases. Pendant la première phase, l'animal maigrit légèrement et présente une diarrhée intermittente puis continue. Puis l'entérite s'installe et devient importante, c'est à cette période que l'animal excrète beaucoup de bactéries dans ses selles. La dernière phase se caractérise par une aggravation des symptômes avec une diarrhée très importante, puis se solde par la mort de l'animal.

3. Mycobacterium bovis

Ce bacille est l'agent de la tuberculose bovine qui se caractérise généralement par une atteinte pulmonaire ; celle-ci peut être transmise à d'autres animaux (chiens, chats...) et à l'homme. Le contagement humain se fait par voie digestive, par exemple en consommant du lait non pasteurisé, et parfois par voie aérienne. Cette tuberculose se caractérise chez l'homme surtout par des adénopathies buccopharyngées et mésentériques.

4. *Mycobacterium avium*

Ce bacille est l'agent causal de la tuberculose aviaire, les cas d'infections humaines sont rares. Les fientes des oiseaux malades constituent une réserve de bactéries, en effet le germe peut y résister et s'y développer dans certaines conditions (température...). La contamination des volailles se fait par voie orale lors de la consommation d'aliments ou d'eau souillés. Les troubles caractéristiques chez les volailles sont la maigreur, la diarrhée et la boiterie. On peut aussi noter un arrêt de la ponte et un ictère.

Le traitement est radical : éliminer les animaux malades, désinfecter les locaux à l'eau de Javel...

5. *Mycobacterium leprae*

Cette espèce pathogène de l'homme provoque la lèpre, le malade en est l'unique réservoir. L'homme sain se contamine par les lésions cutanées ulcérées et par les sécrétions des muqueuses buccopharyngées. L'incubation est très longue, la maladie existe sous deux formes :

- la forme tuberculoïde, bénigne qui se caractérise par des lésions cutanées et une neuropathie périphérique (troubles sensitifs, moteurs...).
- la forme lépromateuse, maligne qui correspond à des infiltrations tissulaires des bacilles et à des nodules cutanés.

Il n'existe pas de vaccin, ni de traitement préventif. C'est une maladie endémique en Afrique, Asie...

F. Les bactéries anaérobies strictes [25], [30], [35], [38], [41], [52], [61]

Dans ce grand groupe, on trouve notamment les *Clostridium* : *C. botulinum*, agent du botulisme, *C. tetani*, agent du tétanos, ou encore *C. perfringens*, responsable de gangrène gazeuse ou de septicémies après avortement. Ce sont des bactéries productrices de spores (d'où leur résistance à la chaleur), commensales du tube digestif de l'homme et de l'animal dont l'habitat est le sol et les végétaux.

Chez l'homme, les infections à *C. perfringens* sont devenues plus rares depuis la loi sur l'avortement et grâce à l'utilisation de la pénicilline.

En ce qui concerne les infections à *C. botulinum*, l'homme doit ingérer la toxine pour se contaminer ; c'est le type B qui est majeur en France. Le botulisme est une maladie à déclaration obligatoire, la contamination humaine se fait par les aliments : les produits dérivés du porc surtout lors de préparations artisanales, les fruits... Il s'agit d'une neuroparalysie flasque qui se traduit par des paralysies bilatérales et symétriques et par des troubles sécrétoires.

Quant à *C. tetani*, on le trouve surtout dans la flore digestive des animaux comme le cheval ou le mouton, mais aussi sur les objets rouillés. Comme le botulisme, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. C'est une neuroparalysie spastique, cela se traduit par des contractures douloureuses, le sujet décède par asphyxie (spasme de l'appareil respiratoire). En France, la vaccination par l'anatoxine est obligatoire.

Enfin, il faut citer *C. difficile* responsable d'un grand nombre de colites pseudo-membraneuses et de diarrhées après une antibiothérapie.

Chez l'animal, on retrouve les mêmes espèces que chez l'homme : ils peuvent aussi être atteints de tétanos et de botulisme. *C. perfringens* provoque des entérotoxémies chez les bovins, c'est-à-dire le passage de la toxine dans le sang d'où des atteintes graves et très rapides. Chez les volailles, ce germe est responsable d'une entérite nécrosante. Cette bactérie provoque aussi une entérite rapidement mortelle chez le porcelet.

Partie 2 :

Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, les particularités de l'usage chez les animaux et la résistance aux antibiotiques.

I. Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire

Un antibiotique est une substance naturelle produite par les micro-organismes du sol : les champignons inférieurs et certaines bactéries. Il empêche la croissance d'autres bactéries (effet bactériostatique) ou les détruit (effet bactéricide), cette action se fait à faible concentration. Il peut également être produit par synthèse chimique partielle ou totale. Les deux médecines dont nous parlons ici ont leurs particularités, leurs contraintes dans l'utilisation des molécules antibactériennes.

A. Mode d'utilisation des antibiotiques en médecine humaine [1], [54]

En médecine humaine, les antibiotiques sont considérés comme des médicaments. De ce fait, il découle l'obligation de posséder une autorisation de mise sur le marché avant toute commercialisation. Cette AMM est accordée au laboratoire titulaire, après examen d'un dossier très complet (chimie, toxicologie...) par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), au niveau national, ou par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA), au niveau européen.

La première molécule antibiotique, la pénicilline, est découverte en 1929 par Sir Alexandre Fleming. C'est en 1941 qu'elle arrive à l'hôpital. Chez l'homme, les médecins prescrivent les antibiotiques pour prévenir ou traiter une infection. Cette prescription fait suite à un diagnostic, celui-ci peut être plus ou moins évident ou bien peut nécessiter des prélèvements. En attendant le résultat des prélèvements, le médecin met en place une antibiothérapie probabiliste qu'il modifiera ou non après le résultat. Cependant, dans la médecine humaine, il convient de distinguer la pratique en ville (ou communautaire) de la pratique à l'hôpital. En effet, la pratique d'exams complémentaires sera plus facile à mettre en place à l'hôpital du fait de la proximité des services et de la disponibilité des malades. En ville, cette pratique est moins répandue et moins systématique car beaucoup plus contraignante. De plus, l'hôpital se réserve des molécules de dernière intention qui nécessitent souvent une surveillance particulière du fait d'effets secondaires.

B. Particularités liées à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, notamment chez l'animal destiné à l'alimentation [17], [49], [51], [54], [59], [70]

Tout comme en médecine humaine, les antibiotiques sont utilisés de manière à enrayer les maladies infectieuses. Il existe une utilisation plus spécifique pour les animaux de rente, l'usage dit zootechnique.

1. Utilisation thérapeutique

Dans ce cas, les antibiotiques servent à éliminer un état infectieux présent (utilisation curative) ou encore à prévenir ces infections (usage prophylactique) à des moments particuliers comme le transport, le sevrage... Les antibiotiques sont utilisés ici en tant que médicaments.

Dans le but d'éradiquer une infection, ils sont utilisés à fortes doses pendant quelques jours. En revanche, pour la prophylaxie les doses d'antibiotiques sont plus faibles ; le but étant de maintenir les troupeaux en bonne santé et d'éviter au maximum les maladies. Du fait de la taille importante des élevages, les traitements prophylactiques sont administrés via l'eau de boisson ou l'alimentation (sous forme de prémélange).

Ce type d'utilisation est sous la responsabilité du vétérinaire. L'éleveur doit avoir une prescription et doit tenir un registre d'élevage pour le suivi des traitements.

Tableau 5 : Les antibiotiques autorisés en France pour l'animal en tant que médicament [49]

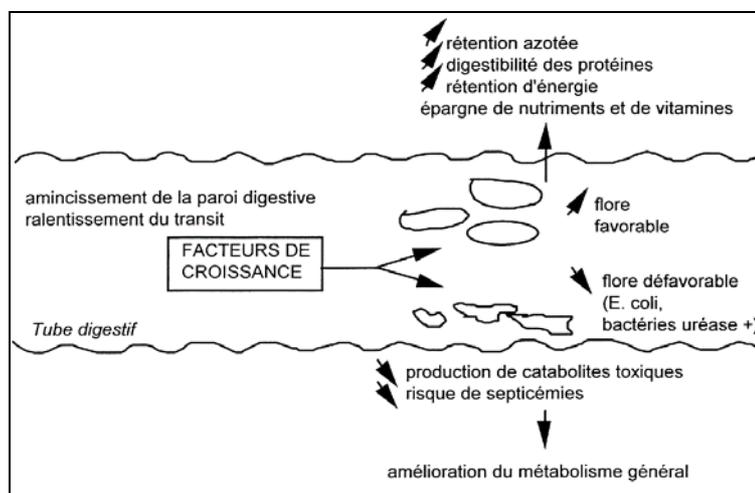
<u>Familles</u>	<u>Molécules</u>
Pénicillines	pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, cloxacilline, dicloxacilline, oxacilline, pénétacilline, nafcilline, acide clavulanique
Céphalosporines	céfalexine, céfapirine, céfalonium, céfuroxime, céfazoline, céfopérazone, ceftiofur, cefquinome
Aminosides	apramycine, framycétine, gentamicine, kanamycine, néomycine, spectinomycine, streptomycine, dihydrostreptomycine
Macrolides	érytromycine, josamycine, spiramycine, tilmicosine, tylosine
Lincosamides	clindamycine, lincomycine
Quinolones	acide oxolinique, fluméquine, danofloxacin, enrofloxacin, marboloxacin
Peptides	bacitracine, colistine, gramicidine, polymyxine B, thyrothricine, thioestrepton
Phénicolés	chloramphénicol, florfénicol, thiamphénicol
Tétracyclines	tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline, doxycycline
Sulfamides	22 molécules
Autres	acide fusidique, rifamixine, tiamuline, novobiocine, triméthoprime, baquilloprim

2. Utilisation zootechnique

Parallèlement à l'utilisation « classique » des antibiotiques, on trouve un mode d'utilisation particulier de ces molécules. En effet, en élevage animal les antibiotiques servent aussi de facteurs de croissance (ou additifs ou antibiotiques régulateurs de flore). Ils sont incorporés par l'éleveur via l'alimentation des animaux tout au long du temps de production, à des doses 10 à 25 fois inférieures aux doses thérapeutiques (de l'ordre de 20 à 50 ppm, soit de 1 à 125 grammes par tonne d'aliment). [13] Contrairement à l'utilisation thérapeutique, l'antibiosupplémentation ne nécessite ni ordonnance ni inscription sur le registre d'élevage. Le but est la rentabilité : les animaux grossissent plus vite (le gain moyen de poids quotidien peut aller jusqu'à 10%), ont des poids plus homogènes, mangent moins. De plus, les animaux sont moins malades, il y a destruction quasi-totale des *Escherichia coli* hémolytiques ; ainsi les régulateurs de flore permettent de minimiser certaines infections. Ces molécules favorisent également l'utilisation des lipides, des glucides et des protéines, mais aussi la biodisponibilité des vitamines et autres éléments essentiels. Il en résulte alors une moindre production de déchets azotés toxiques ainsi qu'un amincissement de la paroi digestive et un ralentissement du transit. Au final, les productions animales sont plus concurrentielles au niveau international. Les seuls élevages qui n'utilisent pas les additifs sont les productions biologiques et celles sous label.

Ces molécules exercent leur activité antibiotique sur la flore digestive de l'animal (voir figure 7). La découverte de ces propriétés s'est faite par hasard quand les éleveurs ont nourris leur bétail avec les supports de fermentation utilisés par les laboratoires pharmaceutiques.

Figure 7 : Mode d'action des additifs [51]



La réglementation sur ces additifs dépend de la communauté européenne, il s'agit de la directive 70/524/CE. Leurs conditions d'emploi sont très strictes : âge de l'animal, concentrations... Si un additif est présent dans un aliment, ceci doit être signalé sur l'étiquetage. Depuis 1997, un certain nombre de ces antibiotiques ont été retirés du marché et actuellement seul quatre sont autorisés : le flavophospholipol (Flavomycine®), l'avilamycine (Maxus®), le monensin (Rumensin®), la salinomycine (Salocine®). Ces quatre molécules appartiennent à des familles d'antibiotiques non utilisées en médecine humaine : les glycolipides, les éverninomycines, les ionophores. Ces derniers additifs seront normalement interdits en Europe à partir du 1^{er} janvier 2006 (décision du Conseil européen des ministres de l'agriculture du 24 juillet 2003), mais il y a une certaine volonté des autorités pour anticiper cette date. Aux Etats-Unis, les producteurs utilisent encore des molécules comme les tétracyclines ou les pénicillines.

Pourtant pour certains auteurs, ce mode utilisation permettrait de limiter l'utilisation thérapeutique des antibiotiques : en Suède, les régulateurs de flore ont été supprimés depuis 1986 ; les autorités ont alors constaté, chez le porcelet, une augmentation de la mortalité post-sevrage (10-15%) et des retards de croissance (3 à 5 jours supplémentaires pour atteindre 25 kg). A présent, les Suédois ont de nouvelles méthodes basées sur l'utilisation d'une alimentation moins riche en protéines et une meilleure hygiène, le seul « souci » la viande produite est plus chère.

De plus, ces additifs permettraient de produire autant de viande avec moins d'animaux, il en résulterait donc une moindre production de lisier et ainsi une certaine protection de l'environnement.

Tableau 6 : Comparaison entre les additifs et les antibiotiques à usage thérapeutique [70]

	<u>Antibiotiques utilisés comme médicaments</u>	<u>Antibiotiques utilisés comme additifs</u>
<u>Intérêt technique</u>	À partir d'un certain dosage, très efficaces et sûrs dans la plupart des traitements antibactériens.	Régulation de la flore et meilleure assimilation des aliments.
<u>Caractéristiques</u>	Utilisation ponctuelle (curative) ou périodique (préventive), le plus souvent pour des traitements individuels ou des lots limités d'animaux.	Doses très faibles dans l'aliment. Utilisation continue sur une période déterminée de la vie de l'animal.
<u>Espèces animales</u>	Vaches laitières, bovins (viande), ovins, caprins, porcs, volailles.	Bovins (viande), porcs, volailles.
<u>Objectifs</u>	<ul style="list-style-type: none"> - restauration et maintien de la santé des animaux - santé publique - confort et bien-être animal - maîtrise de la propagation des germes - sécurité des consommateurs 	<ul style="list-style-type: none"> - animal sain : qualité de la viande - la préservation de l'environnement - bien-être de l'animal - sécurité des consommateurs - rentabilité de la production

3. Détermination des Limites Maximales de Résidus (LMR) et des temps d'attente

a) Définitions. [18], [20], [38], [55], [68], [69]

Comme le médicament à visée humaine, le médicament vétérinaire doit, pour être commercialisé, obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci est délivrée par les autorités nationales ou européennes : l'AFSSA (ou Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et l'EMA (ou Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments). Le but de cette AMM est de garantir d'une part l'efficacité du médicament vétérinaire, et d'autre part son innocuité vis-à-vis de l'animal, du consommateur, de l'environnement et de la personne qui administre le traitement à l'animal.

En 1990, pour assurer la sécurité du consommateur, la commission européenne édite le règlement CE 2377/90. Ce règlement prévoit les normes et les procédures pour déterminer les LMR de tous les médicaments vétérinaires. Ces LMR ou Limites Maximales de Résidus correspondent à la teneur maximale de résidu acceptable dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités. Les limites sont proposées par les industriels du Comité du Médicament Vétérinaire (CVMP) et sont ensuite publiées au Journal Officiel Européen. Ces limites sont données pour une molécule, pour une espèce animale, pour une denrée et pour une voie d'administration. (cf. annexes 1 et 2)

Le temps ou délai d'attente est le temps compris entre la fin du traitement chez l'animal et le moment où les concentrations en résidus médicamenteux, dans les tissus ou productions (lait, œufs), sont inférieures aux LMR.

b) Méthode de détermination des LMR [20], [38], [55]

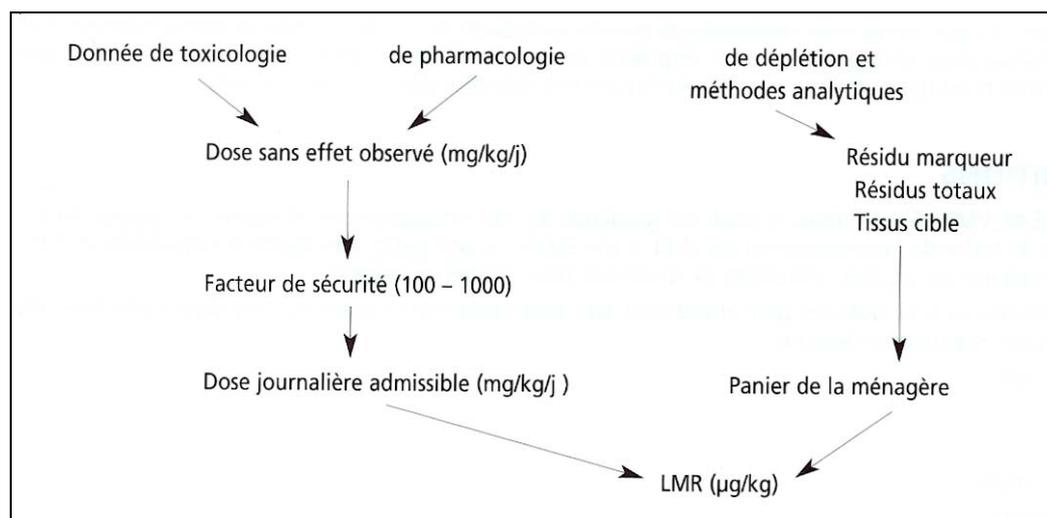
Pour déterminer les LMR, les études se basent sur la Dose Journalière Admissible (DJA) c'est à dire la quantité de résidus qu'un homme peut ingérer sans risque pendant toute sa vie. En Europe, cette DJA est exprimée en μg ou mg par individu (pour un individu de poids moyen 60 kg).

En parallèle, chez l'animal on détermine la Dose Sans Effet (DSE) ; c'est la dose la plus forte parmi celles testées qui n'a aucun effet délétère sur l'animal. Au-delà de cette DSE, on observe des effets toxiques ou pharmacologiques.

Pour le calcul de la DJA, il faut extrapoler la DSE de l'animal à l'homme tout en incorporant un facteur de sécurité. La DJA totale doit prendre en compte les différentes sources : l'alimentation d'origine animale, l'alimentation d'origine végétale et l'environnement. Pour les antibiotiques, la DJA est limitée à l'alimentation animale.

De plus, pour calculer les limites de résidus, il faut intégrer la notion de panier de la ménagère. Celui-ci se définit par des quantités : 500 g de viande ou 300 g de poisson, 1,5 kg de lait, 20 g de miel, 100 g d'œufs pour la consommation journalière maximale d'un homme de 60 kg.

Figure 8 : Schéma récapitulatif pour le calcul des LMR [20]



c) Conséquences des LMR [18], [55]

Suite à la mise en place des limites de résidus, certains médicaments vétérinaires ont été interdits. Après évaluation, le médicament entre dans une des catégories prévues par la législation :

- l'annexe I correspond aux médicaments pour lesquels les LMR sont fixées.
- l'annexe II est celle des médicaments ne nécessitant pas de LMR.
- l'annexe III comprend des médicaments à LMR provisoire, à condition que les résidus ne présentent pas de risque pour la santé du consommateur.
- l'annexe IV est celle des médicaments pour lesquels on ne peut pas fixer de LMR alors que les résidus constituent un risque pour l'homme.

Dans l'annexe 4, on trouve entre autres les nitrofuranes, la dapsonne, ou encore le chloramphénicol. (cf. annexes 1 et 2)

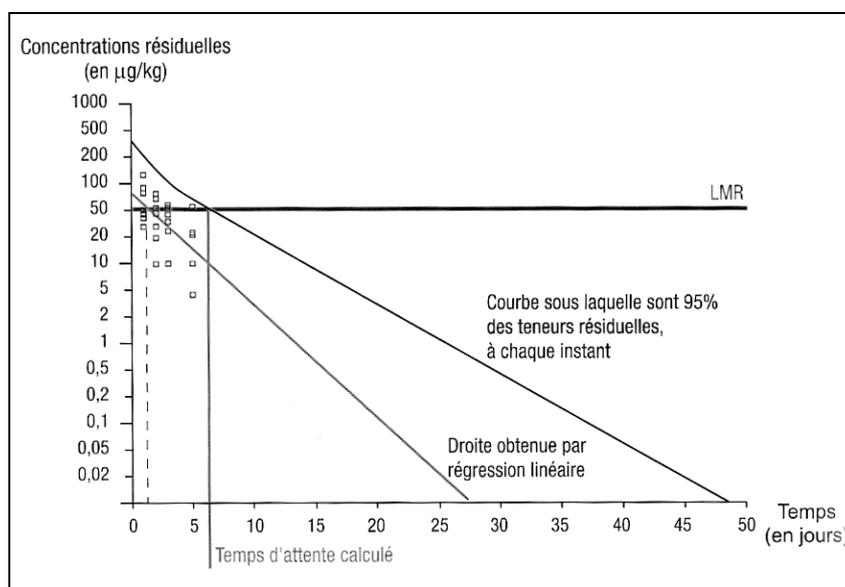
d) Détermination du temps d'attente [38]

En France, ces temps d'attente sont proposés par le laboratoire propriétaire du médicament à l'AFSSA. Cette autorité accepte ou peut demander plus d'informations.

Auparavant, pour le calcul de ce temps le laboratoire utilisait une méthode pragmatique basée sur des dosages de résidus dans différents tissus d'animaux abattus à des dates différentes. Le temps d'attente correspond alors à la date d'abattage pour laquelle les teneurs en résidus sont inférieures aux LMR, en ajoutant une marge de sécurité de 30%.

Cette méthode n'étant pas reproductible, la commission des médicaments vétérinaires a préféré mettre en place une méthode statistique. Celle-ci est basée sur l'hypothèse que les doses de résidus diminuent à vitesse constante ; de plus, ces résidus se répartissent selon une loi normale pour chaque individu. Le laboratoire calcule le temps d'attente pour chaque tissu, il étudie le muscle, le foie, le rein et la graisse. Selon cette technique, le délai d'attente correspond au moment où les teneurs en résidus sont inférieures aux limites de résidus pour 95% des individus étudiés. Avec cette méthode statistique, le risque d'erreur (c'est-à-dire dépasser, même faiblement, les LMR) est inférieur à 5%.

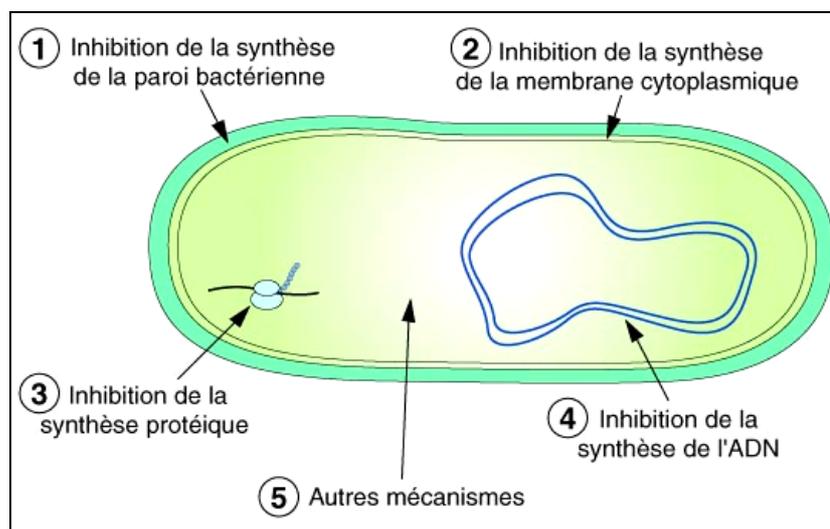
Figure 9 : Courbe de représentation du temps d'attente [38]



II. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, classification selon leur mode d'action

Suite à la découverte fortuite de la pénicilline, l'industrie pharmaceutique a beaucoup travaillé sur la recherche des antibiotiques. Depuis 1965, année de la découverte des quinolones, on compte dix grandes familles utilisées en médecine humaine : les β -lactamines, les aminosides, les phénicolés, les cyclines, les macrolides, les lincosamides, les synergistines, les polypeptides, les glycopeptides et les quinolones. À ces dix groupes, il faut ajouter des antibiotiques dits « orphelins » comme par exemple la fosfomycine. En médecine vétérinaire, on retrouve ces familles mais le nombre de molécules utilisées est beaucoup moins important. [1], [25]

Figure 10 : Cibles des antibiotiques d'après [49]



A. Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

1. Actions sur les premières étapes de la synthèse pariétale

a) La fosfomycine [6], [22], [27]

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide de structure simple produit par différentes espèces de bactéries du genre *Streptomyces* mais aussi par *Pseudomonas syringae*. Elle fait partie de la famille des acides phosphoriques.

La fosfomycine est un analogue du phosphoénolpyruvate et donc par conséquent inhibe la phosphoénolpyruvate transférase (enzyme qui intervient dans la première phase de la synthèse de la paroi). Ceci bloque la formation du peptidoglycane au cours de la première phase de sa synthèse : il n'y a pas formation d'acide N-acétylmuramique.

Le mode d'action de la fosfomycine nécessite sa pénétration dans le cytoplasme, ceci se fait par le système de transport actif de l' α -glycérophosphate et des hexoses monophosphates. L'absence ou l'inactivation, par mutation chromosomique, de ce transport provoque une résistance à la fosfomycine.

Cette molécule n'est utilisée qu'en médecine humaine. La fosfomycine est un antibiotique de faible poids moléculaire et présente donc une bonne diffusion tissulaire. Ainsi, elle est indiquée dans le traitement des infections cérébro-méningées ou ostéo-articulaires. C'est un traitement de choix dans les infections urinaires (cystite aiguë) à bactéries Gram positif (par exemple, le staphylocoque doré) ou Gram négatif (par exemple, Entérobactéries, *Proteus*, *Serratia*...).

Elle s'ionise à pH neutre, est mal absorbée par le tube digestif et est de ce fait administrée par voie parentérale. L'association de la fosfomycine au tramétamol, utilisé en biologie comme tampon, permet une meilleure absorption digestive par suite de la formation d'une paire d'ions.

Tableau 7 : Spectre antibactérien de la fosfomycine [27]

<u>Spectre antibactérien utile</u>	<u>Principales indications</u>
<p><u>Fosfomycine :</u></p> <p>Staphylocoques Entérobactéries (selon les espèces) <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Fusobacterium</i></p>	<p>Infections sévères : ostéo-articulaires, méningo-encéphaliques, pulmonaires.</p> <p><u>Toujours en association</u> avec β-lactamines, aminosides, glycopeptides, quinolones systémiques, colimycine.</p>
<p><u>Fosfomycine + tramétamol :</u></p> <p>Bactéries à Gram positif et négatif responsables d'infections urinaires.</p>	<p>Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme jeune, sous réserve d'un contrôle ECBU à J8.</p>

Tableau 8 : DCI et présentations de la fosfomycine [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en France</u>	<u>Présentations Voies d'administration</u>
Fosfomycine	Fosfocine®	Flacon pour IV lente.
Fosfomycine + tramétamol	Monuril®, Uridoz®	Granulés pour susp. buvable

b) Les glycopeptides [6], [22], [27]

Les principaux glycopeptides sont :

- la vancomycine
- la téicoplanine
- l'avoparcine

Les glycopeptides sont des molécules complexes constituées d'un heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres : mannose et glucosamine pour la téicoplanine, glucose et vancosamine pour la vancomycine.

Ces antibiotiques sont au même titre que les β -lactamines des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Leur action est cependant différente, en effet ils se fixent au niveau des extrémités peptidyl-D-Ala-D-Ala des précurseurs lipopeptidiques lorsqu'ils émergent de la membrane cytoplasmique au cours de leur transport à travers celle-ci. Les glycopeptides inhibent donc les étapes de transglycosylation et de transpeptidation nécessaires à la bonne synthèse du peptidoglycane.

Ils sont lentement bactéricides, essentiellement sur les bactéries à Gram positif : les staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méticilline, SARM), les streptocoques (y compris les entérocoques), *Clostridium difficile*... De plus, ils présentent *in vitro* une synergie avec les aminosides.

L'avoparcine était le seul glycopeptide utilisé chez les animaux, c'était en tant qu'antibiotique régulateur de flore. Suite à de nombreuses polémiques à son sujet, il est retiré du marché (pour l'Union Européenne) en 1997. [51]

En 1956, la vancomycine est le premier glycopeptide isolé à partir d'échantillons de sols (prélevés en Inde et en Indonésie) contenant le genre *Streptomyces orientalis* (ou *Nocardia orientalis*).

C'est un glycopeptide tricyclique de poids moléculaire élevé. Elle se fixe par cinq liaisons hydrogène à la terminaison D-Alanyl-D-Alanine sur la paroi bactérienne, ce qui en altère la synthèse et modifie la perméabilité de la membrane cytoplasmique. De plus, elle inhibe aussi la synthèse de l'ARN.

Elle est active contre les bactéries à Gram positif (les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques) et est utilisée en particulier dans le traitement des infections à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques. En médecine humaine, elle est utilisée à l'hôpital et on la considère comme un médicament de la « dernière chance ». Sur le plan pharmacocinétique, elle est peu absorbée par voie orale et son administration se fait par voie intraveineuse pour traiter des infections générales. La voie orale est réservée au traitement de certaines colites, par exemple celles dues à *Clostridium difficile*. *In vitro*, les polymères de vancomycine semblent beaucoup plus efficaces que le même nombre de molécules isolées.

Les principaux effets indésirables de la vancomycine sont de type allergique. Son accumulation, chez l'insuffisant rénal notamment, entraîne une néphrotoxicité et une ototoxicité.

Des entérocoques ont développé une résistance à la vancomycine (ERV) en acquérant la capacité de remplacer la D-Alanine par l'acide D-Lactique et donc empêchent la fixation de la vancomycine.

Tableau 9 : DCI et présentations des glycopeptides [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en France</u>	<u>Présentations Voies d'administration</u>
Vancomycine	Vancocine®	Suspension buvable, flacons pour perf IV lente
	Vancomycine®	Flacons pour IV lente
Téicoplanine	Targocid®	Flacons (IM, IV)

c) **La bacitracine** [6], [22], [27], [38]

La bacitracine est un complexe d'antibiotiques synthétisé par *Bacillus licheniformis* et *Bacillus subtilis*. Elle est formée d'au moins neuf composés différents, dont la bacitracine A (composé majoritaire) qui a une structure cyclique.

Elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne : la bacitracine s'oppose à la déphosphorylation de l'isoprényl pyrophosphate. La bacitracine est active sur de nombreuses bactéries à Gram positif : *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* et *Treponema pallidum*.

Cet antibiotique peut montrer une certaine néphrotoxicité et est utilisé aujourd'hui en médecine humaine pour une action locale (infections oculaires, cutanées), souvent en association avec une polymyxine et/ou la néomycine (exemple : Oropivalone®).

En médecine vétérinaire, la bacitracine a été utilisée jusqu'en 1999 comme additif alimentaire. En tant que médicament vétérinaire, elle sert dans les traitements locaux, en cas de mammites par exemple.

2. Actions sur les dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane : les β -lactamines [6], [22], [27], [38]

a) **Généralités sur les β -lactamines**

La structure chimique de base de toutes les β -lactamines est le cycle β -lactame. En fonction de la nature du cycle adjacent, on détermine cinq groupes :

- les pénicillines avec un cycle pénème (soufré à cinq atomes).
- les céphalosporines avec un cycle céphème (soufré, insaturé à six atomes).
- le latamoxef, une céphalosporine de troisième génération, avec un cycle oxacéphème (oxygéné, insaturé à six atomes).
- les carbapénèmes avec un cycle carbapénème (insaturé à cinq atomes).
- les inhibiteurs de β -lactamases avec un cycle clavème (oxygéné à cinq atomes).

De plus, on associe aux β -lactamines, les molécules de type monobactame. Elles ont un cycle azétidine, c'est-à-dire une amine cyclique à quatre atomes, substitué par une fonction soufrée.

L'action de ces antibiotiques s'exerce sur la paroi des bactéries, ainsi les β -lactamines sont sans effet sur les organismes sans paroi tels que les mycoplasmes. De plus, elles ne sont actives que sur les germes qui se multiplient activement.

Ces molécules inhibent les transpeptidases situées dans l'espace périplasmique : les protéines de liaison aux pénicillines (PLP ou PBP pour « penicillin binding proteins »), en effet, il existe une analogie entre la structure des β -lactamines et le dipeptide d'alanine constitutif de la paroi. L'inhibition des PLP a pour conséquence la non formation du peptidoglycane et ainsi la lyse de la cellule.

Chez les bactéries à Gram positif, les β -lactamines atteignent leur cible en traversant le peptidoglycane. En revanche, chez les bactéries à Gram négatif, elles doivent d'abord passer au travers de la membrane externe par des porines.

Toutes les β -lactamines sont des molécules toxiques pour certains rongeurs comme le lapin, le cobaye ou le hamster.

b) Les différentes pénicillines

D'un point de vue chimique, les pénicillines sont des amides de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA). Selon le substituant fixé sur l'amine, on trouvera des pénicillines différentes par leur pharmacocinétique, leur stabilité, leur spectre antibiotique et leur résistance aux β -lactamases.

L'inhibition des transpeptidases est due à une homologie structurale entre le cycle pénème et un dipeptide de valine et de cystéine.

- La pénicilline G et ses dérivés

Il s'agit du groupe des pénicillines dites « naturelles », on y retrouve la pénicilline G (ou benzylpénicilline) et la pénicilline V (ou phénoxyéthylpénicilline).

La pénicilline G, du fait de sa mauvaise absorption digestive, est administrée par voie parentérale (intramusculaire ou intraveineuse). De plus, on en a fait des formes retard et semi-retard grâce notamment au sel de benzathine ; en médecine vétérinaire on utilise une forme avec de la procaïne.

La pénicilline V est active par voie orale car elle est plus stable en milieu acide, elle n'est utilisée qu'en médecine humaine. De plus, pour les animaux, il existe un ester lipophile : le pénéthamate qui sert au traitement des mammites.

Au printemps 2003, la commission européenne a décidé que les médicaments à base de pénicilline G associée à la benzathine ne pouvaient plus être prescrits, délivrés et administrés aux animaux de consommation. En effet, les délais d'attente sont insuffisants.

Ce groupe possède un spectre d'activité étroit, résumé dans le tableau 10, ces pénicillines sont inactives sur les staphylocoques et sur les bactéries à Gram négatif. Elles représentent le traitement de choix des angines à streptocoques chez l'homme.

Tableau 10 : Spectre antibactérien du groupe de la pénicilline G [27]

<u>Activité antibactérienne</u>	<u>Principales indications</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonies, septicémies, infections localisées ou généralisées et leurs complications
<i>Streptococcus</i>	Angines à streptocoque (A, C, G), scarlatine, septicémies, endocardites
<i>Neisseria meningitidis</i>	Septicémies, méningites
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphthérie (en association avec une sérothérapie)
<i>Bacillus anthracis</i>	Charbon
<i>Erysipelothrix rhusopathiae</i>	Rouget du porc
<i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> et autres anaérobies sauf <i>Bacteroides fragilis</i>	Infections localisées ou généralisées à anaérobies sensibles (gangrène gazeuse, tétanos...)
<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis
<i>Leptospira</i>	Leptospirose ictéro-hémorragique grave
<i>Borrelia</i>	Maladie de Lyme

Tableau 11 : DCI et présentations des pénicillines du groupe G [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Pénicilline G	Pénicilline G®	
Pénicilline V	Oracilline®, Ospen®	
Association de plusieurs types de pénicilline G (forme semi-retard)	Biclinocilline®	
Pénicilline G et sel de benzathine (forme retard)	Extencilline®	Bistreptinel®
Pénicilline G et procaïne		Duphaphen®
Pénéthamate		Penetavet®

- Les pénicillines M

Les pénicillines M sont des molécules hémi-synthétiques. Le chef de file est la méticilline qui sert de référence pour classer les staphylocoques :

- les souches méti-S, c'est-à-dire sensibles aux β -lactamines.
- les souches méti-R, c'est-à-dire résistantes aux β -lactamines.

Les pénicillines de ce groupe sont utilisées en médecine vétérinaire pour le traitement des mammites.

Tableau 12 : Spectre antibactérien des pénicillines M [27]

<u>Activité antibactérienne</u>	<u>Principales indications</u>
Staphylocoques (méti-S)	Infections localisées ou généralisées, en monothérapie ou en association (aminosides, fosfomycine...) pour les formes graves. Infections cutanées à staphylocoque et/ou streptocoque A

Tableau 13 : DCI et présentations des pénicillines M [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Cloxacilline	Orbénine®	Cloxamam®
Oxacilline	Bristopen®	Stapenor®

- Les pénicillines à large spectre

Ce groupe correspond aux aminopénicillines, encore appelées pénicillines A. Elles ont un spectre étendu qui touche les bactéries à Gram positif mais aussi certaines à Gram négatif (voir le tableau 14).

En médecine humaine comme en médecine vétérinaire, on les utilise par voie orale, ou encore par voie parentérale. Chez les animaux, les deux seules molécules employées sont l'ampicilline et l'amoxicilline.

Tableau 14 : Spectre antibactérien des pénicillines A [27]

<u>Activité antibactérienne</u>	<u>Principales indications</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Endocardites, cholécystite (en association avec un aminoside), prévention des endocardites
Streptocoques	Infections stomatologiques et ORL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonies, méningites, septicémies
<i>Neisseria meningitidis</i>	Méningites et septicémies
<i>Listeria monocytogenes</i>	Infections localisées ou généralisées (méningite)
<i>Borrelia</i>	Maladie de Lyme
<i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère gastroduodéal (en association)
<i>Treponema</i>	Syphilis

Tableau 15 : DCI et présentations des pénicillines A [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Ampicilline	Ampicilline®, Totapen®	Ampiject®...
Amoxicilline	Clamoxyl®, Bristamox®, Hiconcil®, A-gram®,...	Clamoxyl cp appétents®, Duphamox®,...
Bacampicilline	Bacampicine®, Penglobe®	
Pivampicilline	Proampi®	

- Les carboxypénicillines et uréidopénicillines

En France, ces deux catégories de pénicillines ne sont utilisées qu'à l'hôpital. En effet, elles exercent une activité sur plusieurs germes à Gram négatif comme par exemple *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*. Ces molécules existent uniquement sous forme injectable pour la voie intraveineuse.

Tableau 16 : DCI et présentations des uréidopénicillines et des carboxypénicillines [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en France</u>	<u>Présentations Voies d'administration</u>
Ticarcilline (carboxypénicilline)	Ticarpen	Flacons 1g, 2g et 5g (IV)
Mezlocilline (uréidopénicilline)	Baypen	Ampoules 0,5g, 1g, 2g, 5g (IV)
Pipéracilline (uréidopénicilline)	Pipérilline	Ampoules 1g, 2g, 4g (IV, parfois IM)

c) Les céphalosporines

Pour le chimiste, les céphalosporines sont des dérivés de l'acide 7-aminocéphalosporanique. On les classe habituellement en quatre générations, chaque génération est composée de molécules ayant la même activité.

D'une manière générale, les céphalosporines sont efficaces dans les infections à staphylocoque doré (*S. aureus*) et autres bactéries à Gram positif.

- Les céphalosporines de première génération

Leur spectre d'activité est limité aux cocci à Gram positif (streptocoques, staphylocoques méti-S) et à quelques entérobactéries (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*...).

Tableau 17 : DCI et présentations des céphalosporines de première génération [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Céfaclor	Alfatil®, Alfatil LP®	
Céfadroxil	Oracéfal®	
Céfalexine	Céfacet®, Céporéxine®, Kéforal®	Rilexine®
Céfatrizine	Céfaperos®	
Céfadrine	Kelsef®, Zeefra®...	
Céfalotine	Keflin®	
Céfapirine	Céfaloject®	Metricure®, Facel HL®
Céfazoline	Céfacidal®	Cefovet®

- Les céphalosporines de deuxième génération

Ce groupe se caractérise par une activité plus étendue parmi les entérobactéries, avec de plus faibles concentrations.

Tableau 18 : DCI et présentations des céphalosporines de deuxième génération [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Céfamandole	Kéfandol®	
Céfoxitine (céfamycine)	Mefoxin®	
Céfuroxime	Zinnat	
Céfuroxime + axétil	Zinnat®, Cépazine®	
Céfalonium		Cepravin®

- Les céphalosporines de troisième génération

Encore dans cette génération, on observe des améliorations : les concentrations efficaces sont plus basses et la résistance à la dégradation par les β -lactamases (enzymes bactériennes qui dégradent spécifiquement les β -lactamines) est meilleure.

Tableau 19 : DCI et présentations des céphalosporines de troisième génération [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Céfixime	Oroken®	
Céfotiam	Takétiam®	
Céfotiam + hexétil	Takétiam®, Texodil®	
Cefpodoxime + proxétil	Orelox®	
Céfopérazone	Céfobis®	Pathozone®
Céfotaxime	Claforan®	
Cefsulodine	Pyocéfal®	
Ceftazidime	Fortum®	
Ceftizoxime	Céfizox®	
Ceftriaxone	Rocéphine®	
Latamoxef	Moxalactam®	
Cefquinome		Cobactan®
Ceftiofur		Excenel®, Excenel RTU®

Remarque : La cefsulodine (Pyocéfal®) possède une activité spécifique contre le bacille pyocyanique.

- Les céphalosporines de quatrième génération

Il est aussi possible de classer ces molécules avec les céphalosporines de troisième génération. Cependant, leur spectre d'activité antibactérien est plus étendu parmi les cocci à Gram positif, et on observe aussi une bonne activité sur le bacille pyocyanique. Leur utilisation est réservée à l'usage hospitalier.

Tableau 20 : DCI et présentations des céphalosporines de quatrième génération [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Présentations Voies d'administration</u>
Céfépime	Axépim®	Flacons 0,5g et 1g (IM, IV) Flacons 2g (IV)
Cefpirome	Cefrom®	Flacons 0,5g, 1g, 2g (IV)

d) Autres β -lactamines : les carbapénèmes et les monobactams

Ces deux catégories renferment des molécules proches des céphalosporines, ce sont des molécules à usage humain. On les distingue selon leur spectre antibiotique :

- les carbapénèmes (imipénème, Tiénam®) possèdent un spectre très large.
- les monobactams (aztréonam, Azactam®) sont actifs uniquement contre les bactéries à Gram négatif.

Dans l'organisme, l'imipénème est inactivé par une enzyme rénale, la déhydropeptidase I. C'est pour cette raison qu'on lui associe un inhibiteur de cette enzyme : la cilastine. Il existe un dérivé non commercialisé des carbapénèmes, le méropénem ; il n'est pas dégradé par la déhydropeptidase. Ces deux médicaments sont utilisés chez l'homme par voie parentérale.

e) Les inhibiteurs de β -lactamases

Ce sont des β -lactamines à faible activité antibactérienne intrinsèque. On les associe alors à une β -lactamine, ce qui restaure l'activité antibiotique supprimée par la présence des β -lactamases. Ces enzymes sont produites par les bactéries et sont dirigées spécifiquement contre les β -lactamines.

Actuellement, on connaît trois inhibiteurs de ces enzymes bactériennes :

- l'acide clavulanique
- le sulbactam
- le tazobactam

L'acide clavulanique est synthétisé par un champignon, *Streptomyces clavuligerus*. À doses assez élevées, il inhibe les β -lactamases et permet ainsi aux antibiotiques inactivés par ces enzymes de retrouver une activité importante. Cette molécule est donc toujours utilisée en association, avec l'amoxicilline (Augmentin® ou Ciblor® en médecine humaine, Synulox® en médecine vétérinaire) et la ticarcilline (Claventin® chez l'homme). C'est le seul inhibiteur de β -lactamases utilisé chez les animaux.

Le sulbactam est lui un inhibiteur irréversible des β -lactamases, de plus il possède une activité antibiotique sur quelques germes. On le trouve seul dans une spécialité appelée Bétamaze®, utilisable par voie parentérale (IV, IM), que l'on administre toujours conjointement avec un autre antibiotique. Le sulbactam est aussi associé avec l'ampicilline dans la spécialité Unacim® qui existe sous deux formes : des comprimés et des flacons pour injections.

Quant au tazobactam, c'est une molécule proche de l'acide pénicillanique. On le trouve associé à la pipéracilline dans la spécialité Tazocilline®.

f) Les effets indésirables des β -lactamines

Chez l'homme comme chez l'animal, le principal effet indésirable de toutes les β -lactamines est le risque d'hypersensibilité. Ce phénomène est attribuable aux molécules elles-mêmes ainsi qu'à certains de leurs métabolites. Les manifestations allergiques peuvent être bénignes (urticaire, fièvre...), mais elles sont quelques fois beaucoup plus graves (bronchospasme, choc anaphylactique). Cependant, les réactions allergiques peuvent aussi provenir des produits associés aux molécules ou encore être dues à la libération de toxines bactériennes.

Il a également été rapporté pour l'homme des cas de saignements avec des céphalosporines comme le céfotétan et le latamoxef, mais aussi des cas de réactions antabuse lors de la prise simultanée d'alcool et de certaines céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, latamoxef).

B. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique [6], [22], [27], [38]

Les antibiotiques qui agissent sur la membrane cytoplasmique sont des polypeptides cycliques : les polymyxines et la tyrothricine. Ils ont un certain nombre de caractères en commun :

- ils sont synthétisés par des bactéries.
- ils sont néphrotoxiques.
- leur diffusion est médiocre.

1. Les polymyxines

Ce sont des molécules basiques formées de dix acides aminés dont l'acide 2,4-diaminobutyrique (DAB). On distingue huit types de polymyxines, seulement deux sont utilisées en médecine humaine et vétérinaire : la polymyxine B et la polymyxine E. La colistine est produite à l'origine par *Bacillus colistinus*. Il s'agit d'un mélange des polymyxines E1 et E2.

Les polymyxines agissent comme des tensioactifs : elles entrent dans la cellule et s'insèrent parmi les phospholipides. La membrane est alors désorganisée et perd son imperméabilité.

Le spectre antibactérien de ces molécules est axé sur de nombreux germes à Gram négatif comme *Enterobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, *Pasteurella*, *Pseudomonas aeruginosa*... Les bactéries à Gram positif y sont résistantes.

Cependant, leur utilisation n'est pas sans risque ; en effet, il existe un risque de toxicité rénale important. Ainsi la colistine (Colimycine®) est réservée chez l'homme à l'usage topique et aux cas où les traitements en cours sont inactifs. En médecine vétérinaire, la colistine (Acti Coli B®...) sert lors d'infections digestives, de mammites et parfois en cas de septicémies graves.

2. La tyrothricine

C'est un antibiotique actif essentiellement sur les Gram positif. Du fait de ses propriétés hémolytiques, on l'utilise seulement par voie locale chez l'homme dans des formes telles que les pastilles, les solutions... (exemple : Veybirol®)

C. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

1. Les inhibiteurs de la sous-unité 50S du ribosome bactérien

a) Le groupe MLS : les macrolides, lincosamides et streptogramines [6], [22], [27], [38]

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, groupe auquel on rattache souvent les lincosamides et les streptogramines.

Sur le plan chimique, les macrolides sont faits d'un macrocycle à 14, 15 ou 16 chaînons sur lequel est greffée une fonction lactone qui porte au moins deux sucres. Un de ces sucres porte un atome d'azote, ainsi les macrolides sont des molécules basiques.

Ces antibiotiques sont actifs sur les germes à Gram positif, quelques Gram négatif et dans certains cas sur des germes à prolifération intracellulaire (*Legionella*, *Chlamydia*, mycoplasmes). Ils sont indiqués pour l'homme dans les infections des voies aériennes supérieures et stomatologiques. On les utilise notamment en cas d'allergies aux β -lactamines.

Chez l'animal, les macrolides sont des molécules qui induisent des diarrhées dont il faut tenir compte chez le cheval et le lapin. De la même manière que chez l'homme, les macrolides sont des antibiotiques utilisés en cas d'allergies aux β -lactamines. De plus, la tilmicosine est une molécule proscrite chez le porc, le mouton, le cheval et la chèvre.

Il existe certaines interactions médicamenteuses à connaître avec les macrolides : leur association aux dérivés de l'ergot de seigle ou au cisapride est contre-indiquée. De plus, il faut faire attention lors de l'utilisation de l'érythromycine car cette molécule est un inhibiteur enzymatique (elle augmente donc les concentrations sériques de certains médicaments).

Tableau 21 : DCI et présentations des macrolides [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Azithromycine	Zithromax®	
Clarithromycine	Naxy®, Zeclar®	
Dirithromycine	Dynabac®	
Erythromycine	Eryfluid®...	Erythrocline®
Erythromycine + sulfafurazole	Pédiazole®	
Josamycine	Josacine®	Tri-Alplucine®
Midécamycine	Mosil®	
Roxithromycine	Claramid®, Rulid®	
Spiramycine	Rovamycine®	Captalin®
Spiramycine + métronidazole	Rodogyl®, Birodogyl®	Buccoval®
Tilmicosine		Micotil®
Tylosine		Tylan®...
Tulathromycine		Draxxin®

Certaines spécialités ou associations de spécialités ont des indications particulières en médecine humaine :

- Pédiazole® est utilisé dans les otites chez l'enfant.
- Rovamycine® est utilisé dans le traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte et en prévention des méningites à méningocoque dans les cas où la rifampicine est contre-indiquée.
- Naxy® ou Zeclar® sont associés à l'amoxicilline dans le traitement de l'ulcère gastrique causé par *Helicobacter pylori*.

On rattache fréquemment les lincosamides aux macrolides, ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui agissent en se fixant sur la sous-unité 50S. Dans cette famille, on trouve deux molécules :

- la lincomycine (Lindoline® pour l'homme, Lincocin® pour l'animal), molécule issue de *Streptomyces lincolnensis*.
- la clindamycine (Dalacine® ou Dalacine T Topic® pour l'homme, Antirobe® pour l'animal), dérivé de synthèse.

Ces antibiotiques sont actifs sur les cocci à Gram positif (sauf *Streptococcus faecalis*) et sur les bactéries anaérobies. En médecine humaine, on utilise plutôt la clindamycine car elle est plus active et possède une meilleure biodisponibilité. Chez l'animal, ces molécules sont utiles dans le traitement d'abcès, d'arthrite... Ces antibiotiques sont toxiques pour le lapin, le cobaye et le hamster. Cependant, les lincosamides possèdent des effets secondaires, tels que des troubles hématologiques ou le développement de colites pseudomembraneuses, qui limitent leur utilisation.

Les streptogramines, ou synergistines, sont des antibiotiques bactériostatiques produits par différentes espèces de *Streptomyces*. L'antibiotique est en fait le mélange de deux molécules qui agissent en synergie (d'où leur nom). Les molécules de cette famille sont essentiellement les pristinamycines (Pyostacine®) et les virginiamycines, elles ne sont pas utilisées en thérapeutique animale. On trouve aussi des composés de synthèse comme la quinupristine et la dalfopristine. Les streptogramines sont classées en deux catégories :

- le groupe A (ou M), les molécules sont des macrolactones cycliques.
- le groupe B (ou S), les molécules sont des hexapeptides cycliques.

Ces molécules ont une faible toxicité et présentent un spectre contre le staphylocoque doré et le pneumocoque.

Chez l'animal (le porc et les volailles), on utilise aussi la tiamuline (Tiamutin®). C'est une molécule qui ressemble aux macrolides, son spectre antibactérien est proche de celui de la tylosine. Son utilisation est proscrite pour le cheval, le lapin, le cobaye, le hamster ; la voie intra-veineuse est mortelle chez le veau.

b) Les phénicolés [6], [22], [24], [27], [38]

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques découverts dans les produits de fermentation de certains *Streptomyces*. Ce sont des molécules à spectre antibactérien assez large. En effet, ils sont actifs sur les bactéries à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, *Listeria*, corynébactéries), sur les bactéries à Gram négatif (gonocoque, méningocoque, entérobactéries), sur les bactéries anaérobies strictes, ainsi que sur des germes comme les *Chlamydia*. Cependant, ces antibiotiques ont une forte toxicité hématologique ce qui en diminue l'utilisation.

Trois molécules sont utilisées en thérapeutique :

- le choramphénicol (Cébénicol®), utilisé uniquement comme topique et interdit chez les animaux d'élevage.
- le thiamphénicol (Négérol®), autorisé chez l'animal en application cutanée.
- le florfenicol (Nuflor®), molécule vétérinaire réservée aux infections sévères.

Les phénicolés inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50S ribosomale et empêchent ainsi la liaison du complexe amino-acyl-ARNt sur son site de fixation. Ce sont des antibiotiques dont l'action antagonise celle des macrolides et des β -lactamines.

c) Les oxazolidinones [6], [24], [27]

Il s'agit d'une famille découverte en 1987. De nos jours, le linezolid (Zyvox®) est la seule molécule commercialisée pour la médecine humaine ; elle est utilisée à l'hôpital.

Ces molécules sont des bactériostatiques qui inhibent la formation du complexe d'initiation 70S lors de la traduction. Le spectre antibactérien du linezolid comprend le staphylocoque doré, le pneumocoque, les entérocoques, certains anaérobies, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, les légionelles... (liste non exhaustive).

2. Les inhibiteurs de la sous-unité 30S du ribosome bactérien

a) Les tétracyclines [6], [22], [27], [38]

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre antibactérien. Chimiquement, toutes ces molécules ont une structure commune à quatre cycles. Les composés de ce groupe se fixent à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et inhibent ainsi la synthèse protéique.

On classe les tétracyclines en deux groupes, selon qu'elles sont extraites de souches de *Streptomyces* ou bien qu'elles sont produites par synthèse chimique :

- les molécules extractives comme la chlortétracycline, l'oxytétracycline...
- les molécules synthétiques comme la doxycycline (Doxy®, Tolexine®), la minocycline (Mynocine®).

Les tétracyclines sont des antibiotiques actifs sur les germes à multiplication intracellulaire comme *Chlamydia*, *Brucella*, les mycoplasmes... On les utilise aussi pour l'homme dans le traitement de l'acné, à petites doses.

Chez l'animal, ce sont les antibiotiques les plus fréquemment utilisés car ils présentent une faible toxicité (sauf chez le cheval). Les molécules à usage vétérinaire sont la chlortétracycline (Aurofac®), la doxycycline (Doxyral®), l'oxytétracycline (Acti Tetra B®) et la tétracycline (Clémicine®).

De plus, les tétracyclines possèdent un certain nombre d'effets indésirables parmi lesquels il faut citer des troubles digestifs, des anomalies osseuses et dentaires (coloration des dents, d'où la contre-indication chez l'enfant et la femme enceinte), ainsi que le problème de photosensibilisation. Il existe également une interaction médicamenteuse avec les rétinoïdes par voie générale, car il y a un risque d'hypertension intracrânienne.

b) Les aminosides [6], [22], [27], [38]

C'est une famille d'antibiotiques très importante dans le milieu hospitalier. On trouve les aminosides extraits de souches de *Streptomyces* (streptomycine, néomycine, kanamycine, tobramycine) de ceux extraits de souches d'*Actinomyces* (gentamicine, sisomicine). Ainsi, on distingue :

- la streptomycine.
- les kanamycines A, B et C, la tobramycine (Nebcine®), la dibékacine, l'amikacine (dérivé synthétique commercialisé sous le nom Amiklin®).
- la gentamicine B, l'isépamicine (dérivé synthétique).
- la gentamicine C (Gentalline®).
- la sisomicine, la nétilmicine (dérivé synthétique commercialisé sous le nom Netromicine®).

Ce sont des molécules bactéricides à large spectre antibiotique, utilisées surtout par voie parentérale et pour les infections graves à bacilles Gram négatif et à staphylocoques. En médecine de ville, les aminosides sont indiqués en monothérapie dans le traitement de la pyélonéphrite chez le malade jeune lors de contre-indications aux β -lactamines. Ce sont des antibiotiques dits concentration-dépendants, c'est-à-dire qu'ils nécessitent une dose initiale plus importante d'environ 50% pour obtenir des taux efficaces. De plus, les aminosides présentent une marge thérapeutique étroite.

En thérapeutique vétérinaire, les molécules utilisées sont la kanamycine (Kanacilline®), la néomycine (Biosol®), la framycétine (Framoccid®), l'apramycine (Apralan®), la spectinomycine (Spectam®) et la gentamicine (Forticine®...). La streptomycine et la dihydrostreptomycine sont utilisées en association avec la pénicilline G (Bipénistrepto Noé®).

La toxicité de ces molécules est non négligeable. Leur utilisation présente des risques de néphrotoxicité, d'ototoxicité, d'allergie. La toxicité rénale est majorée chez l'homme lors d'administration conjointe de diurétiques, de céphalosporines, de ciclosporine, de cis-platine, de toxine botulique. Les aminosides ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte et doivent être utilisés avec prudence chez le nourrisson, l'insuffisant rénal, le sujet avec une atteinte cochléo-vestibulaire.

3. L'acide fusidique et la mupirocine [6], [22], [27]

- L'acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique qui présente chimiquement une structure proche de celle des hormones stéroïdiennes, mais ne possède pas d'activité hormonale. C'est une molécule qui provient de la fermentation d'une souche de *Fusidium*.

L'acide fusidique présente un spectre restreint aux staphylocoques et aux corynébactéries. On l'utilise presque uniquement chez l'homme en association avec un aminoside ou une β -lactamine ; en monothérapie, il est utilisé pour le traitement local des conjonctivites (Fucitalmic®) et aussi pour le traitement de l'acné et des infections ostéo-articulaires (Fucidine®). À faibles doses, cet antibiotique est bactériostatique, alors qu'il est bactéricide à des doses plus fortes. C'est un inhibiteur de la synthèse protéique, il agit en se fixant sur un facteur d'élongation et empêche alors la fixation des complexes d'ARNt.

- La mupirocine

La mupirocine est un antibiotique qui provient de *Pseudomonas fluorescens*. Cette molécule inhibe une enzyme qui intervient dans la synthèse protéique, l'isoleucyl ARNt synthétase. C'est un antibiotique bactériostatique utilisé chez l'homme sur la peau et les muqueuses (Mupiderm®).

D. Antibiotiques inhibiteurs de l'ADN

1. Les quinolones et fluoroquinolones [6], [22], [27], [38]

Les quinolones sont des molécules de synthèse, pour le chimiste ce sont des γ -pyridones. La première quinolone synthétisée est l'acide nalidixique au début des années soixante. Puis récemment, d'autres molécules sont synthétisées : l'acide pipémidique, la fluméquine... (cf. tableau 22). Vingt ans plus tard, la recherche a abouti à une deuxième classe de quinolones : les fluoroquinolones. Elles se caractérisent par la présence d'un atome de fluor dans leur structure.

Les quinolones et fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la topoisomérase II (ou ADN gyrase). Cette enzyme est responsable de la décondensation de la double hélice d'ADN pour permettre les mécanismes de réplication et de transcription. Les antibiotiques s'insèrent entre les deux brins d'ADN et empêchent ainsi leur appariement pour reformer la double hélice.

Ces molécules sont actives sur les bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Legionella*) et sur les staphylocoques. La plupart des fluoroquinolones sont actives sur le germe responsable de la tuberculose. Du fait de leur élimination active dans les urines, les indications principales des quinolones sont les infections urinaires à germes sensibles. Les fluoroquinolones ont des indications plus étendues car elles ont une bonne diffusion tissulaire. Ainsi, on les utilise en médecine humaine en cas de prostatites, d'infections ostéo-articulaires... La lévofloxacine est elle plus indiquée dans les infections respiratoires.

Chez l'animal, ce sont des antibiotiques de deuxième intention, utilisés en théorie après identification du germe en cause. Le vétérinaire les utilise pour traiter les infections respiratoires, dermiques, urinaires.

Comme toute molécule active, les quinolones présentent des effets indésirables : réaction allergique, photosensibilisation, vertiges, céphalées, troubles hématologiques, tendinites, arthralgies, myalgies. Chez l'animal, leur action sur les cartilages limite leur utilisation chez le chien pendant la croissance.

Par conséquent, on évitera leur administration chez les sportifs, les personnes âgées, les sujets sous corticoïdes, les sujets avec des antécédents de tendinites. Elles sont aussi interdites pendant la grossesse et l'allaitement.

Tableau 22 : DCI et présentations des quinolones et fluoroquinolones [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Acide nalidixique	Négram®, Négram forte®	
Acide oxolinique		Cofamix® oxo
Acide pipémidique	Pipram fort®	
Ciprofloxacine	Uniflox® (infections urinaires) Ciflox® (systémique)	
Danofloxacine		Advocin®
Difloxacine		Dicural®
Enoxacine	Enoxor®	
Enrofloxacine		Baytril®
Fluméquine	Apurone®	Flumiquil®
Ibafloxacine		Ibaflin®
Lévofloxacine	Tavanic®	
Loméfloxacine	Logiflox®	
Marbofloxacine		Marbocyl®
Norfloxacine	Noroxine®	
Ofloxacine	Monoflocet® (infections urinaires) Oflocet® (systémique)	
Orbifloxacine		Orbax®
Péfloxacine	Péflacine monodose® (infections urinaires) Péflacine® (systémique)	

Remarque : La sparfloxacine a été retirée du marché car elle présentait une toxicité cardiaque.

2. Les rifamycines [6], [24], [27]

Cette famille d'antibiotiques comporte des molécules bactéricides à structure polycyclique complexe, on les utilise essentiellement chez l'homme. Chez l'animal, une molécule est utilisée en prévention et traitement des mammites (rifaximine ou Fatrox®).

Les rifamycines possèdent une bonne diffusion tissulaire. Leur spectre antibactérien est étroit et limité aux staphylocoques, *Neisseria* et aux mycobactéries. Ces molécules inhibent l'ARN polymérase, l'enzyme responsable de la transcription. La famille des rifamycines est indiquée pour le traitement des infections ostéo-articulaires, de la tuberculose et dans la prévention des méningites à méningocoque chez le sujet-contact. On trouve dans cette famille deux molécules :

- la rifampicine (Rifadine®).
- la rifabutine (Ansatine®).

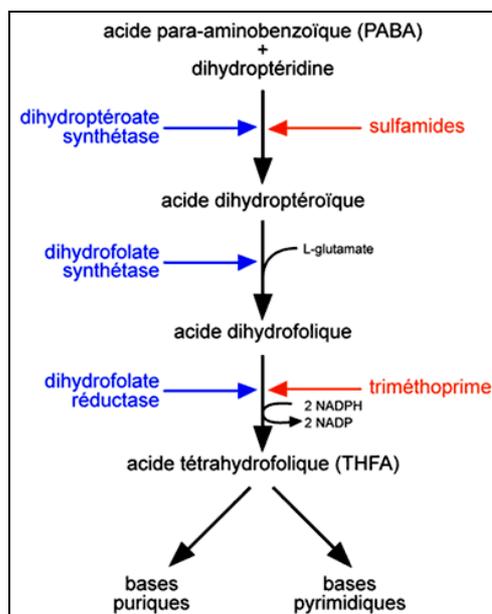
Ces molécules présentent une faible toxicité ; toutefois, on a rapporté des troubles hépatiques, des colorations de liquides biologiques (larmes, lait...).

3. Les sulfamides [6], [22], [24], [27], [38]

Ce sont des molécules bactériostatiques obtenues par synthèse. Sur le plan chimique, les sulfamides sont des dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (PABA). On leur associe généralement une diaminopyridine : le triméthoprime, un antibiotique bactériostatique.

Ces antibiotiques sont actifs sur certaines entérobactéries, les *Neisseria*, les *Vibrio*, les *Haemophilus*, les *Staphylococcus*, les *Listeria*. Les sulfamides comme le triméthoprime agissent sur la synthèse des bases azotées en inhibant la synthèse de leur précurseur, l'acide tétrahydrofolique.

Figure 11 : Cibles des sulfamides et du triméthoprime dans la voie de synthèse des folates [49]



Ces molécules sont spécifiques de la cellule bactérienne car chez les Eucaryotes, l'acide folique est incorporé dans l'alimentation et ne suit donc pas cette voie métabolique. La toxicité des sulfamides se manifeste par des réactions allergiques et des troubles hématologiques chez l'homme. Chez l'animal, cela se traduit par des allergies, des troubles rénaux, des troubles hématologiques, des troubles oculaires.

Tableau 23 : DCI et noms commerciaux de quelques sulfamides [22], [27]

<u>Dénomination commune internationale</u>	<u>Nom commercial en médecine humaine</u>	<u>Nom commercial en médecine vétérinaire</u>
Sulfaméthoxazole et Triméthoprim (cotrimoxazole)	Bactrim®	Sultrian®
Sulfaméthizol	Rufol®	
Sulfacétamide	Antébor®	Sulfacollyre®
Sulfadiazine	Adiazine®, Flammazine®	Sultrival®
Sulfafurazol	en association dans Pédiazole®	
Sulfadimidine		Amphoprim®
Sulfadiméthoxine		Amphimix®
Triméthoprim	Wellcoprim®	Dans de nombreuses associations aux sulfamides

Liste non exhaustive pour les médicaments vétérinaires.

Ces spécialités sont utilisées chez l'homme dans le traitement des infections urinaires basses, dans les infections systémiques et en prévention de la pneumocystose chez l'immunodéprimé. En thérapeutique vétérinaire, les sulfamides sont principalement utilisés pour les infections urinaires et digestives des carnivores.

E. Autres antibiotiques

1. Les nitro-imidazolés [6], [22], [24], [27]

En médecine humaine, ces molécules étaient surtout utilisées comme antiparasitaires, leur activité antibiotique a été une découverte fortuite. À la fin des années cinquante, on a constaté que le métronidazole avait une activité contre les bactéries anaérobies. C'est le groupement nitro (NO₂) qui leur confère cette propriété.

Il s'agit d'un groupe interdit en production animale car les limites de résidus n'ont pas pu être déterminées.

Quand le nitro-imidazolé entre dans la bactérie, le groupement nitro est réduit. La molécule devient alors toxique et provoque une altération de l'ADN. Cette réaction chimique est possible uniquement chez les anaérobies. Parmi ces molécules on trouve le métronidazole (Flagyl®), l'ornidazole (Tibéral®), le tinidazole (Fasigyne®) et le secnidazole (Flagentyl®). Il convient de prévenir les patients traités que la prise conjointe d'alcool peut provoquer un effet antabuse.

2. Les nitrofuranes [6], [22], [24], [27]

Les nitrofuranes sont des antibiotiques bactériostatiques actifs sur les entérobactéries, les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques. Là encore, c'est le groupement nitro qui leur confère leur activité ; après réduction de cette fonction, on obtient des métabolites toxiques pour le matériel génétique.

Ils sont utilisés dans deux domaines chez l'homme :

- les troubles intestinaux pour le nifuroxazide (Ercéfuryl®) et le nifurzide (Ricridène®). Ils sont peu absorbés par la membrane intestinale et permettent ainsi le traitement des diarrhées d'origine bactérienne.
- les infections urinaires basses (sauf chez la femme enceinte) pour la nitrofurantoïne (Furadantine®). Elle est éliminée sous forme active à forte concentration dans les urines, mais colore celles-ci en rouge.

Ces molécules sont interdites chez les animaux de rente du fait de l'absence de LMR.

3. Les anti-mycobactéries [6], [24], [27]

a) Les anti-tuberculeux

Dans cette catégorie, on trouve trois molécules utilisées en médecine humaine : l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol. Ces trois anti-tuberculeux sont des molécules bactériostatiques (en italique, ce sont les associations) :

- l'isoniazide (Rimifon®, *Rifinah®*, *Rifater®*).
- le pyrazinamide (Pirilène®).
- l'éthambutol (Dexambutol®, Myambutol®).

L'isoniazide et le pyrazinamide sont des prodrogues, ils nécessitent donc d'être transformés avant d'être actifs contre *Mycobacterium tuberculosis*. Il existe une synergie d'action entre l'isoniazide et le pyrazinamide et entre le pyrazinamide et la rifampicine.

L'éthambutol inhibe des transférases bactériennes et exerce aussi une action sur le transfert de molécules dans la paroi. Il peut être associé aux autres anti-tuberculeux.

Il est aussi possible d'utiliser les rifamycines dans le traitement de la tuberculose et de les associer avec les autres molécules.

b) Les anti-lépreux

Dans cette catégorie d'antibiotiques, on trouve les sulfones et la clofazimine. Les sulfones utilisées sont la dapsonne et l'adésulfone. Ce sont des molécules à demi-vie très longue, de l'ordre de 24 heures, mais relativement toxiques. La clofazimine (Lamprène®) est un colorant dérivé de la phénazine qui agit sur le bacille de la lèpre en se fixant sur son ADN. Elle n'agit qu'au bout de deux mois de traitement et elle provoque une coloration de la peau, des conjonctives et des larmes.

III. Paramètres influençant l'action des antibiotiques

A. Les paramètres liés à l'individu et à l'antibiotique

1. Influence de différents paramètres sur leur activité *in vivo* [25], [27], [38]

a) Données pharmacologiques et pharmacocinétiques

Afin d'exercer son activité, l'antibiotique doit diffuser dans le corps et parvenir au site infectieux avec une concentration efficace : la CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice. Cette concentration est propre à chaque antibiotique. Dans le sang, l'antibiotique se lie plus ou moins longtemps aux protéines plasmatiques ; il parvient alors plus ou moins vite au tissu infecté. De plus, l'antibiotique est éliminé plus ou moins rapidement, sous forme active ou non, par le corps. Tous ces paramètres (CMI, fixation aux protéines, vitesse d'élimination) sont importants et nécessaires car ils conditionnent l'emploi des antibiotiques.

Par exemple, certains antibiotiques se dirigent préférentiellement vers certains tissus : les quinolones dans le système urinaire, les tétracyclines dans l'appareil pulmonaire. D'autres diffusent bien à travers certaines barrières : le choramphénicol et l'ampicilline passent dans les méninges...

Lorsqu'on suit la cinétique d'un antibiotique, on observe après un temps T un pic plasmatique (concentration maximale, C_{max}). Cette concentration chute rapidement puis diminue selon une pente plus douce, il y a équilibre entre la fixation aux protéines et le relargage. Enfin, on atteint la phase d'élimination de l'antibiotique. Ce modèle cinétique permet de déterminer pour chaque antibiotique :

- la concentration maximale.
- le temps de demi-vie ($T_{1/2}$), c'est-à-dire le temps au bout duquel la concentration en antibiotique est réduite de moitié.
- l'aire sous la courbe (AUC ou ASC) qui correspond à la quantité d'antibiotique disponible.

Ces paramètres permettent de comparer les différentes molécules.

Enfin, la cinétique d'un antibiotique sera différente selon la voie d'administration choisie.

Figure 12 : Courbe de la cinétique d'un antibiotique [25]

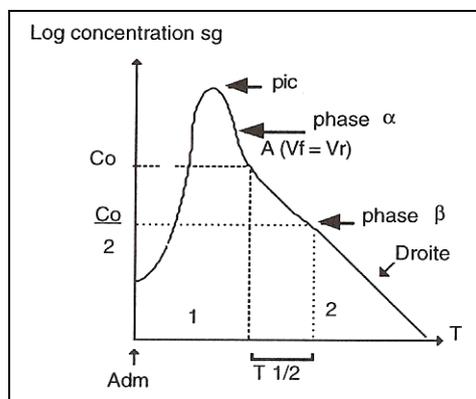
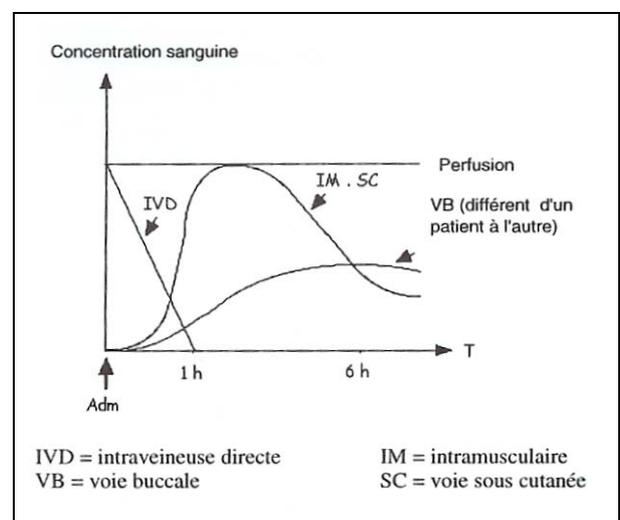


Figure 13 : Différences de cinétique selon la voie d'administration [25]



Lors d'une antibiothérapie, la posologie, la voie d'administration et le rythme des prises sont importants car ils conditionnent la concentration en antibiotique. Dans certains cas (antibiotiques avec une toxicité non négligeable, patients en insuffisance rénale ou hépatique...), la concentration en antibiotique doit être suivie par des dosages sanguins de manière à ajuster les posologies.

b) Etat immunologique du sujet [25], [27]

Face à une invasion bactérienne, l'individu met d'abord en action son système immunologique (phagocytose, lymphocytes...) et tente de maîtriser cette infection. Ce système peut enrayer à lui seul la prolifération bactérienne, mais parfois il se trouve surpassé. Dans ce cas, on aide les défenses naturelles en administrant des antibiotiques. Ceux-ci vont alors réduire le nombre de bactéries, rendre les bactéries sensibles à la phagocytose ou encore ralentir leur prolifération. Il est donc évident qu'un traitement antibiotique sera moins efficace chez un malade immunodéprimé.

c) Etat des bactéries à traiter [25], [27]

In vivo, les bactéries ne se trouvent pas toujours dans les conditions idéales pour permettre la meilleure action des antibiotiques. Par exemple, leur regroupement en colonies les rend peu accessibles. De même, on trouve souvent au niveau du tissu infecté des bactéries à croissance ralentie qui sont alors moins sensibles aux antibiotiques. Il a aussi été rapporté des cas de bactéries devenues tolérantes aux antibiotiques, elles ont perdues leur capacité à synthétiser une paroi complète et sont difficiles à cultiver *in vitro*. Ainsi, il est parfois difficile de transposer la théorie à la pratique.

2. L'antibiogramme standard et son utilité [25], [38], [52]

Le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie a établi et diffusé les diamètres des zones d'inhibition et les CMI pour les antibiotiques utilisés. De plus, il existe une concordance entre le diamètre et la CMI : $\text{diamètre} = f[\log \text{CMI (mg/L)}]$. Il s'agit d'une droite de régression, c'est-à-dire que plus le diamètre est grand et plus la CMI est faible. Il a aussi été déterminé *in vivo*, par dosages d'antibiotiques, une concentration critique inférieure, c , et une concentration critique supérieure, C . La concentration critique inférieure est la concentration d'antibiotique obtenue avec un traitement à posologies usuelles, alors que la concentration supérieure est celle obtenue avec des posologies maximales.

Il est alors possible de déterminer trois types de souches bactériennes par comparaison de la CMI (c'est-à-dire le diamètre d'inhibition) avec ces concentrations :

- les souches dites sensibles (S) avec $\text{CMI} \leq c$.
- les souches dites intermédiaires (I) avec $c < \text{CMI} \leq C$.
- les souches dites résistantes (R) avec $\text{CMI} > C$.

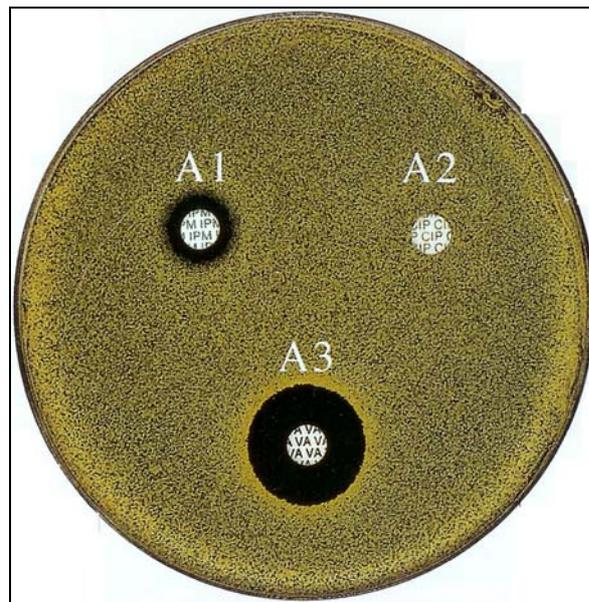
L'antibiogramme est utile au praticien lorsqu'il désire connaître la sensibilité aux antibiotiques du germe en cause afin de mettre en place le « meilleur » traitement antibiotique. Le Comité de l'Antibiogramme a ainsi défini que pour les souches sensibles, la probabilité de succès thérapeutique est élevée dans le cas d'un traitement par voie systémique à la dose usuelle. Pour les souches intermédiaires, le succès d'un traitement est imprévisible. Enfin, pour les souches résistantes, il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique.

En pratique, il faut aussi tenir compte du fait que cette technique est standardisée avec un inoculum bactérien de taille connue et une concentration stable et déterminée en antibiotique. Il s'agit là de conditions idéales qui sont très rarement présentes dans les cas cliniques, ainsi l'antibiogramme oriente le praticien mais ne l'assure pas du succès de la thérapeutique mise en place.

Figure 14 : Exemple d'un antibiogramme de staphylocoque doré [56]

A1 = disque d'imipénème, A2 = disque de ciprofloxacine, A3 = disque de vancomycine

La souche n'est sensible qu'à la vancomycine



3. Les antibiotiques concentration-dépendants et les antibiotiques temps-dépendants [25], [38]

La discordance entre les résultats de l'antibiogramme et les résultats de l'antibiothérapie clinique a obligé les biologistes à chercher de nouveaux paramètres permettant de prévoir l'efficacité d'un traitement. L'un des paramètres utilisés est la cinétique de bactéricidie.

La cinétique de bactéricidie est une méthode évolutive : elle permet de suivre la taille des colonies bactériennes selon le temps et pour des concentrations différentes en antibiotique. On définit la vitesse de bactéricidie comme le nombre de bactéries tuées (en logarithme de base 10) en une heure. On distingue alors deux types d'antibiotiques : les antibiotiques concentration-dépendants et les antibiotiques temps-dépendants (ou non concentration-dépendants). Ces deux comportements sont propres à chaque antibiotique et sont valables pour une espèce donnée (voire même de la souche bactérienne).

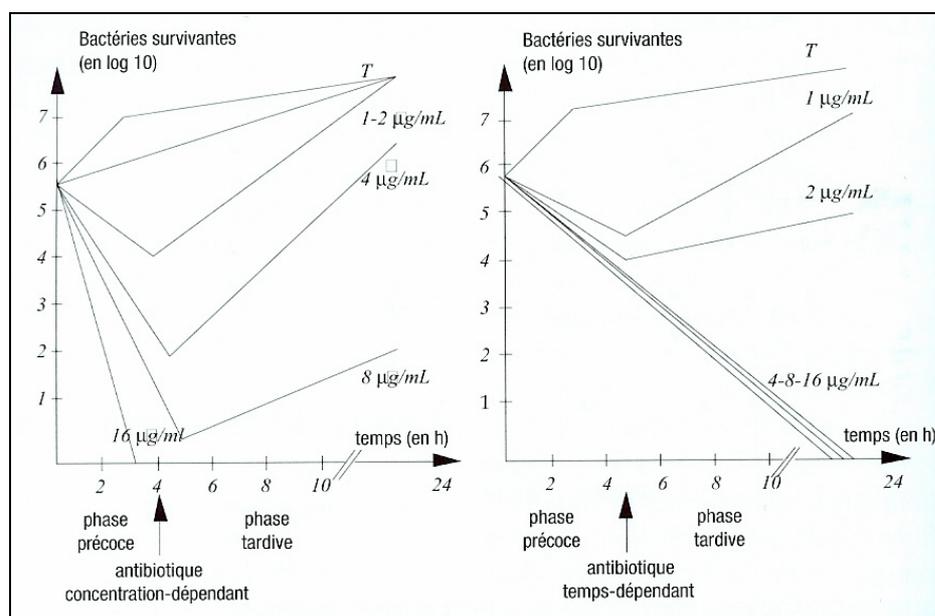
a) Les antibiotiques concentration-dépendants

Il s'agit d'antibiotiques dont la vitesse de bactéricidie augmente au fur et à mesure que l'on augmente les concentrations. On peut observer une diminution de la population bactérienne de 10 000 ou 100 000 en une à trois heures, l'index de bactéries survivantes (ISB) est proche de 0%. Ces antibiotiques sont par exemple les aminosides, les fluoroquinolones (pour les bactéries à Gram négatif), les polypeptides, l'amoxicilline et l'ampicilline (pour *E. coli*)... Les données obtenues *in vivo* permettent la mise en place de schémas d'administration visant à obtenir des pics élevés d'antibiotiques et ainsi un niveau optimal de bactéricidie.

b) Les antibiotiques temps-dépendants

Dans ce cas, ce sont des antibiotiques pour lesquels la vitesse de bactéricidie est limitée à un certain seuil, même pour des concentrations élevées. C'est alors le temps de contact entre l'antibiotique et les bactéries qui va être responsable de la diminution de population. On n'observe qu'une réduction de 10 000 ou 100 000 en six à douze heures, l'ISB ne descend alors pas en dessous de 80%. Les antibiotiques concernés par ce comportement sont entre autres les macrolides, les tétracyclines, les β -lactamines (sauf exceptions)... Pour ces molécules, il est recommandé de maintenir en permanence des concentrations élevées.

Figure 15 : Comparaison des vitesses de bactéricidie d'un antibiotique concentration-dépendant et d'un antibiotique temps-dépendant [38]



B. Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques

1. Définition de la résistance aux antibiotiques [25], [27], [38], [56]

La résistance bactérienne est le fait qu'un antibiotique ne soit pas ou plus actif pour éliminer ces bactéries. On distingue deux types de résistance :

- la résistance naturelle (ou intrinsèque) : elle existe chez toutes les bactéries d'une même espèce, la bactérie le doit à son métabolisme ou à sa structure cellulaire. C'est le cas des *Campylobacter* qui résistent naturellement aux sulfamides.
- la résistance acquise : elle n'existe que chez certaines souches bactériennes. Au début, la bactérie était sensible à l'action de l'antibiotique, puis au fil du temps, elle a acquis les moyens pour devenir résistante.

En pratique, cela est observé quand les concentrations d'antibiotiques nécessaires sont supérieures aux concentrations théoriques, ou encore quand le traitement est inefficace.

2. Les modes d'acquisition de la résistance

a) Acquisition par mutation [25], [27], [38], [56]

Au niveau génétique, l'antibiorésistance est portée à deux niveaux. On peut la trouver sur le chromosome, elle s'est produite par mutation. Ce phénomène est rare (fréquence de 10^{-9} à 10^{-10}), héréditaire et stable dans le temps. La résistance chromosomique représente environ 10 à 20% des résistances acquises.

b) Acquisition d'ADN exogène [25], [27], [38], [56]

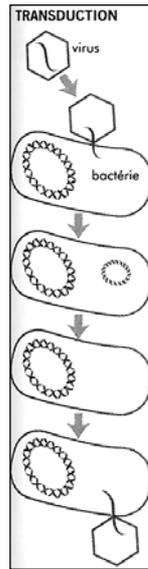
On trouve aussi une résistance extrachromosomique, elle a été mise en évidence en 1955 au Japon. Ce type de résistance est portée par les plasmides, les transposons ou par les intégrons. La bactérie a la possibilité d'acquérir des résistances à plusieurs antibiotiques. Cette résistance représente 80 à 90% des résistances acquises et est transférable de manière horizontale à d'autres bactéries selon trois méthodes :

- La transduction

Dans le cas de la transduction, le transfert du matériel se fait par un bactériophage, un type de virus spécifique des bactéries. Ce virus infecte une bactérie, il se réplique à l'intérieur et intègre son ADN à celui de la bactérie. Lors de la formation des nouveaux virus, il est possible qu'ils intègrent une partie de l'ADN bactérien. Cet ADN pourra alors être transmis à la prochaine bactérie infectée.

Ce mode de transfert est très efficace, mais du fait de la relation virus-bactérie, il est limité aux organismes proches (essentiellement au sein du même genre).

Figure 16 : Transfert de matériel génétique par transduction [56]

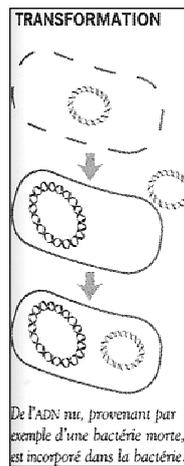


- La transformation

La transformation est un phénomène par lequel une bactérie peut capter un fragment d'ADN nu présent dans le milieu extérieur. Cet ADN provient de bactéries mortes dont la paroi a été lysée.

Ce type de transfert est peu répandu, il a été décrit chez certaines espèces : *Campylobacter*, *Haemophilus*, certaines bactéries à Gram positif comme les streptocoques. En revanche, la transformation est possible entre des espèces différentes et permet ainsi le brassage des informations génétiques.

Figure 17 : Transfert de gènes par transformation [56]

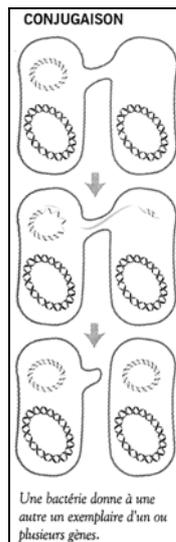


- La conjugaison

Ce mécanisme est étroitement lié à la présence des pili sexuels. En effet, dans la conjugaison, il y a contact entre une bactérie donatrice (bactérie « mâle ») et une bactérie réceptrice (bactérie « femelle »), l'accolement est permis par les pili. Il y a transfert d'un seul brin d'ADN de la bactérie donatrice vers la bactérie réceptrice. Le brin complémentaire est ensuite synthétisé dans chaque bactérie ; ainsi, dans le cas de transfert de gène de résistance, les deux organismes possèdent cette résistance.

Ce type de transfert a été décrit chez la quasi-totalité des espèces et représente la majorité des transferts horizontaux.

Figure 18 : Transfert par conjugaison [56]



3. L'origine des gènes de résistance [38], [56]

Il existe deux hypothèses quant à l'origine des gènes de résistance aux antibiotiques.

La première hypothèse consiste à suggérer que ces gènes présents chez les bactéries pathogènes pourraient provenir des organismes qui synthétisent les antibiotiques. En effet, la majorité des antibiotiques naturels est synthétisée par des bactéries du genre *Streptomyces*. Ces bactéries du sol ne sont pas pathogènes ; en revanche, elles possèdent les mécanismes de résistance nécessaires pour ne pas être touchées par leurs propres produits de synthèse. Parmi ces mécanismes, on retrouve des similitudes avec ceux trouvés chez les bactéries pathogènes. Divers auteurs ont alors fait des analyses sur ces gènes, ils ont montré que cette hypothèse était vraisemblable.

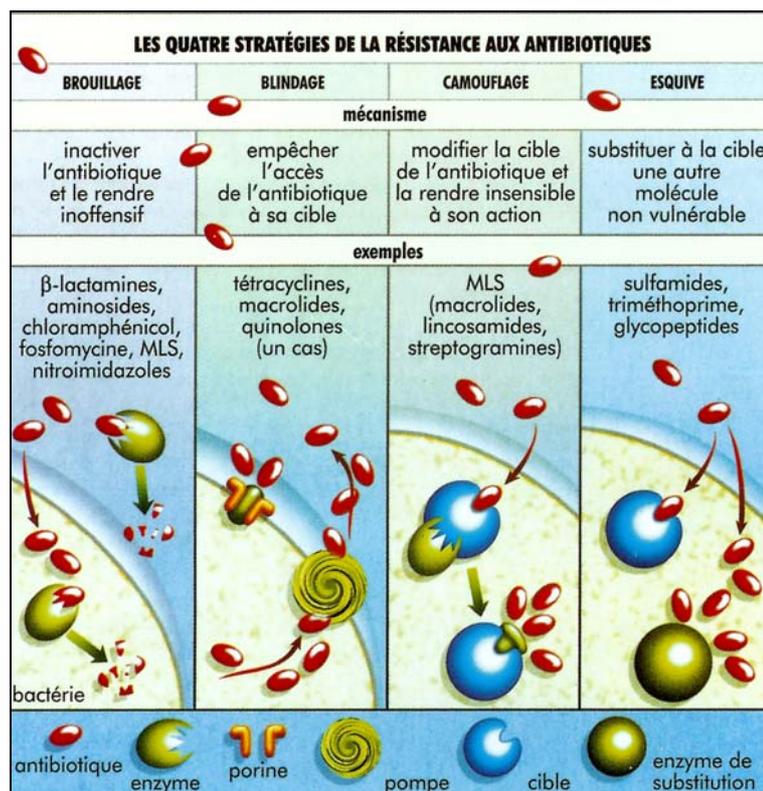
La seconde hypothèse sur l'origine de ces gènes repose sur certains gènes du métabolisme dont la fonction aurait changée. De cette façon, les pompes à efflux dériveraient de transporteurs de sucres ; et certaines kinases et transférases seraient les ancêtres des enzymes dirigées contre les aminosides.

4. Les mécanismes de la résistance bactérienne [27], [38], [56]

Face à l'attaque des antibiotiques, les bactéries ont mis en place des stratégies de résistance, on en dénombre quatre sortes :

- l'inactivation enzymatique (ou brouillage).
- la diminution de perméabilité et les mécanismes d'efflux (ou blindage).
- l'altération de la cible de l'antibiotique (ou camouflage).
- le shunt des voies métaboliques (ou esquive).

Figure 19 : Les stratégies de la résistance [56]



a) L'inactivation enzymatique

La bactérie produit des enzymes qui peuvent modifier et inactiver l'antibiotique. Il s'agit d'un mécanisme très fréquent.

L'inactivation par des enzymes touche les β-lactamines. Les enzymes responsables sont des β-lactamases, elles provoquent l'ouverture du cycle β-lactame. Ces enzymes sont extracellulaires chez les bactéries à Gram positif, alors qu'on les trouve dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif.

Cette stratégie se présente aussi contre les aminosides. Ils sont inactivés par des enzymes plasmidiques présentes dans la membrane cytoplasmique, ce sont des acétylases, des adénylases ou des phosphorylases.

Ce type de résistance touche aussi le chloramphénicol. Celui-ci est rendu inoffensif par des acétylases spécifiques.

b) La perméabilité cellulaire et les pompes à efflux

Le but de cette tactique est d'empêcher l'antibiotique d'atteindre sa cible, soit en faisant en sorte qu'il n'entre pas ou bien en le faisant sortir.

Ces molécules entrent dans la cellule bactérienne par des porines. Il suffit à la bactérie d'en diminuer la synthèse (voire la supprimer), ou d'en modifier la structure pour que les antibiotiques restent à l'extérieur. Ce mécanisme touche notamment les β -lactamines et les quinolones.

Un autre mécanisme possible, sans modifier les porines, est de faire sortir l'antibiotique. La sortie se fait grâce à des pompes à efflux, ce sont des mécanismes de transport actif. L'action de ces pompes induit alors une concentration insuffisante en antibiotique dans la cellule. C'est le mécanisme préférentiel de résistance aux tétracyclines, mais également dans quelques cas aux quinolones.

c) L'altération de cible

Dans ce cas, la bactérie modifie la molécule cible de manière à la rendre insensible à l'action de l'antibiotique.

Ce type de résistance touche de nombreux antibiotiques :

- les β -lactamines : il y a modification des PLP (PLP d'affinité réduite ou PLP en surnombre).
- les macrolides et dérivés : la bactérie provoque la méthylation d'une adénine dans l'ARN de la sous-unité 23S des ribosomes, ce qui se traduit par des ribosomes d'affinité diminuée.
- les aminosides : on note un changement dans la conformation des protéines des ribosomes.
- les quinolones : la bactérie modifie des acides aminés sur les sous-unités de l'ADN gyrase.
- mais aussi la fosfomycine, les glycopeptides, la rifampicine.

d) Le shunt des voies métaboliques

Cette stratégie consiste à la mise en place d'une dérivation métabolique. Il coexiste dans une même bactérie deux molécules ayant la même fonction : une molécule est sensible à l'antibiotique et l'autre non. La molécule résistante doit être majoritaire dans la cellule.

C'est le cas de la résistance aux sulfamides et au triméthoprimine : la bactérie synthétise énormément d'acide para-aminobenzoïque (il y a alors levée de l'inhibition) et de plus, la bactérie synthétise les folates par une autre voie métabolique.

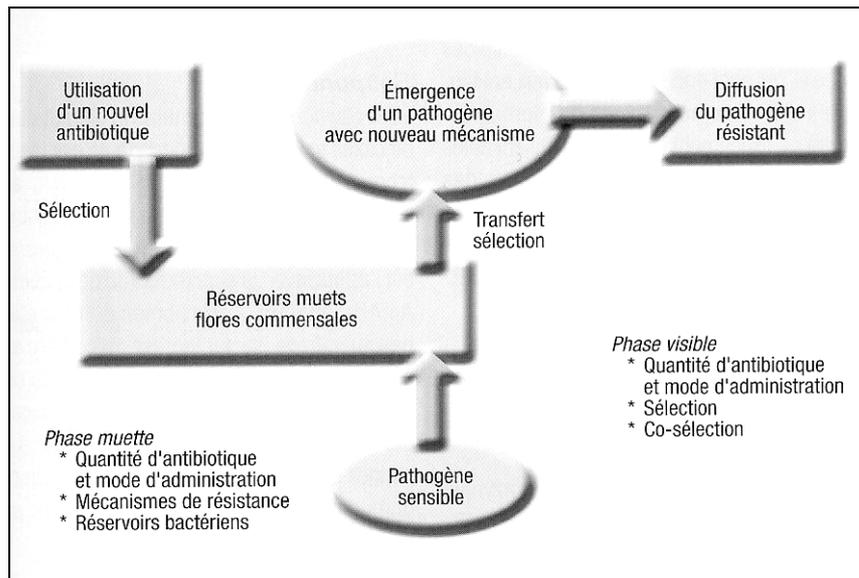
On retrouve aussi ce mécanisme dans la résistance des entérocoques à la vancomycine : un ensemble de gènes, l'opéron *van*, provoque la synthèse d'une nouvelle cible insensible et permet aussi de supprimer la synthèse de la molécule naturelle.

5. Émergence, sélection et diffusion de l'antibiorésistance [3], [25], [38], [50], [56]

Lors de l'utilisation d'antibiotiques, il est possible d'observer deux phases. La première est une phase muette pendant laquelle aucune bactérie pathogène n'est détectée. C'est au cours de cette phase que les gènes de résistance initialement présents (dans des niches écologiques inconnues, discrètes comme par exemple les bactéries telluriques) peuvent être transmis aux bactéries en ayant besoin. Ce phénomène est dû à la présence de l'antibiotique dans le milieu, on dit que l'antibiotique exerce une pression de sélection. La flore commensale du tube digestif constitue un bon exemple, on peut y trouver une réserve de gènes de résistance. Ces gènes pourront alors être transférés, selon les mécanismes évoqués auparavant, à des bactéries pathogènes. Ces bactéries pathogènes devenues résistantes sont alors repérées, il s'agit de la seconde phase, la phase détectable.

À ce phénomène de transfert de matériel génétique vient s'ajouter la capacité des bactéries à se multiplier très rapidement (une génération toutes les 10 à 40 minutes). Ainsi, les souches bactériennes résistantes peuvent émerger, elles sont mieux adaptées au milieu que la flore commensale ou que les bactéries pathogènes sensibles aux antibiotiques.

Figure 20 : Émergence, sélection et diffusion des résistances [38]



La sélection des bactéries résistantes se fait selon deux modes :

- la sélection directe : elle correspond à l'acquisition d'une résistance à un antibiotique lors de l'utilisation de celui-ci.
- la sélection indirecte : elle correspond à l'acquisition de résistances à plusieurs antibiotiques lors de l'utilisation d'un seul de ces antibiotiques. Les gènes correspondants sont présents sur le même plasmide, ou intégron.

La diffusion des résistances se fait notamment chez les patients hospitalisés ou encore en élevage animal du fait du nombre important de sujets et de leur proximité. Il est beaucoup plus difficile de mettre en évidence cette diffusion chez l'homme en ville. Il ne faut pas oublier aussi que les antibiotiques sont énormément prescrits et souvent de façon inappropriée, ceci favorise encore la présence de bactéries résistantes. De plus, il convient de rappeler qu'il existe un lien entre les quantités d'antibiotiques utilisées et l'augmentation du nombre de bactéries résistantes.

La présence de résistance chez une bactérie en fait un avantage évolutif, les bactéries résistantes ne sont pas moins performantes que les bactéries sensibles et si elles sont désavantagées au départ, ces souches évoluent encore et font en sorte que le désavantage régresse.

Partie 3 :

**Un problème mondial :
l'émergence de bactéries
multirésistantes ; chiffres et
recommandations.**

I. Un constat alarmant, une préoccupation internationale

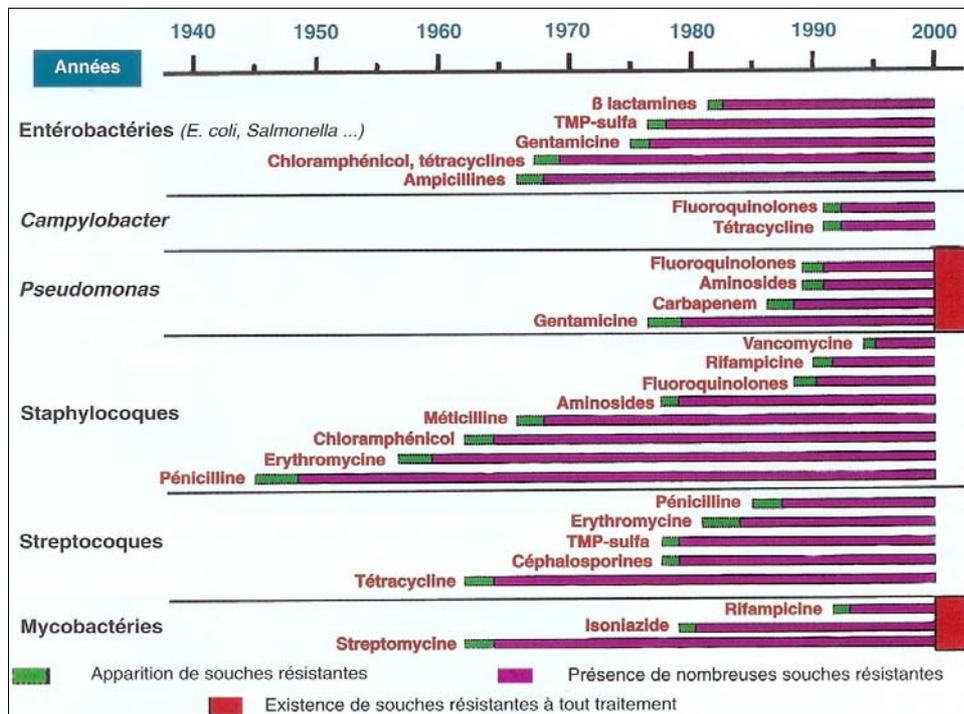
A. Quelques exemples de bactéries multirésistantes

1. Définition de la multirésistance [56]

Une souche bactérienne est dite multirésistante quand elle a la possibilité d'échapper à l'action de plusieurs antibiotiques. Cette multirésistance est majoritairement portée par des éléments génétiques mobiles que sont les plasmides et les transposons. En effet, ces structures ont la possibilité d'héberger plusieurs gènes de résistance. Ainsi, l'utilisation d'un seul de ces antibiotiques sélectionne la co-résistance aux autres antibiotiques.

Ce phénomène existe déjà depuis de nombreuses années mais prend de l'ampleur et commence à devenir très inquiétant pour les populations futures. La figure 21 résume ce problème pour certaines bactéries.

Figure 21 : Apparition de la résistance aux antibiotiques [43]



2. Définition d'une zoonose [23]

Une zoonose est une maladie qui peut se transmettre de l'animal à l'homme et inversement. Dans le sujet qui nous intéresse, les salmonelles et les *Campylobacter* sont des bactéries dites zoonotiques.

3. Les staphylocoques [19], [54]

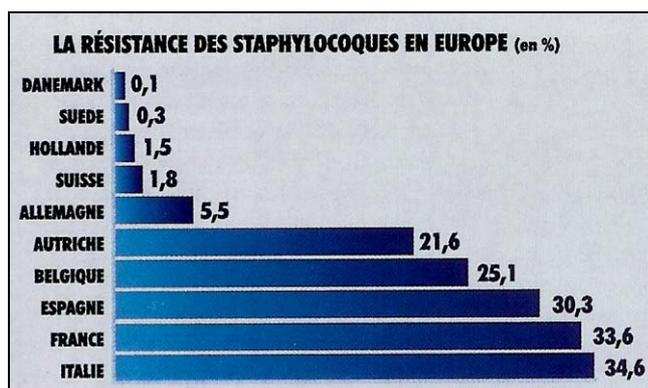
Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) sont maintenant un problème connu depuis longtemps en médecine humaine. Leur diffusion s'est faite par contact direct entre sujet mais aussi par le biais du personnel soignant hospitalier et notamment par le manque d'hygiène entre plusieurs patients. En 2002 en France, la prévalence des SARM était en moyenne de 35% (la majorité des souches était d'origine nosocomiale). [67] Une enquête estime que $\frac{3}{4}$ des bactéries multirésistantes à l'hôpital seraient des SARM et des entérobactéries productrices de BLSE. [36]

D'après une étude menée dans les Côtes d'Armor de fin 1999 à 2002, les souches de SARM isolées étaient résistantes à la kanamycine, la tétracycline et l'érythromycine ; de sensibilité intermédiaire à l'acide fusidique. [19] De plus, certaines souches semblent maintenant développer une résistance vis-à-vis des glycopeptides : 2,2% de souches de sensibilité intermédiaire à la téicoplanine [63] et description de cette résistance dans des hôpitaux américains.

En médecine vétérinaire, quelques souches de SARM ont été isolées mais elles restent rares.

La figure ci-dessous nous montre les inégalités dans la prévalence des staphylocoques résistants en Europe (résultats pour 1998) : la France fait figure de mauvais élève par rapport aux pays scandinaves.

Figure 22 : La résistance des staphylocoques en Europe [9]



4. Les pneumocoques [54], [60]

Depuis environ dix ans, la sensibilité des pneumocoques vis-à-vis des β -lactamines et des macrolides est diminuée. Les premières souches de PSDP (Pneumocoques de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines) sont apparues en 1979 en France. En 1999 leur prévalence se situait aux alentours de 44% alors qu'on observait environ 12% de souches résistantes. La même étude en 2001 donnait 55% de PSDP et 14% de PRP (Pneumocoques Résistants aux Pénicillines). De plus, ces pneumocoques présentent aussi un profil de résistance pour l'érythromycine, le cotrimoxazole, la tétracycline et le chloramphénicol. Au niveau européen, la France est le pays qui présente le plus fort de taux de résistance du pneumocoque à la pénicilline G. [57]

L'apparition de ces souches serait en relation avec l'apparition de résistances parmi les streptocoques du tube digestif. Puis la pression de sélection des traitements antibiotiques a permis l'émergence des pneumocoques résistants.

Enfin, la transmission de la résistance ne connaît pas de frontière : il a été rapporté la « migration » de souches multirésistantes de l'Espagne vers les Etats-Unis, le Royaume Uni et d'autres pays. [39]

5. Les entérocoques [3], [13], [15], [54]

Ce groupe de bactéries possède une résistance intrinsèque à diverses familles d'antibiotiques. En 1986 les premières souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides sont observées chez l'homme (en 1993 pour l'animal). Aux Etats-Unis, la prévalence de ces souches est très importante et inquiétante, l'émergence de ces entérocoques est à relier avec l'usage très important de la vancomycine et de la téicoplanine. En revanche, en Europe l'incidence des ERG ou ERV (Entérocoques Résistants aux Glycopeptides / à la Vancomycine) est beaucoup plus faible.

Chez les animaux, de nombreuses études ont montré que la présence de ces entérocoques était liée à l'utilisation d'un glycopeptide comme antibiotique régulateur de flore : l'avoparcine.

Il a aussi été trouvé des souches d'ERV dans l'environnement, principalement dans l'eau et les stations d'épuration.

Chez ces souches, on retrouve une grande hétérogénéité de plasmides de résistance. Deux espèces sont isolées plus fréquemment, il s'agit de *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (majoritaire). En France, les pourcentages de résistance de ces souches à la gentamicine se situent entre 10 et 15% ; la résistance à la vancomycine est de l'ordre de 2%. [57]

L'utilisation d'antibiotiques peu actifs sur ces bactéries a permis l'émergence des souches résistantes. En effet, les entérocoques, comme leur nom l'indique, vivent au niveau du tube digestif où se trouvent également de nombreuses bactéries. L'emploi d'antibiotiques a donc permis de libérer des niches écologiques que les entérocoques résistants ont alors pu occuper pour se développer.

6. Salmonella enterica [16], [28], [38], [54]

Depuis près de 25 ans, les salmonelles présentent des résistances envers l'ampicilline, la streptomycine ainsi qu'à l'association sulfamides-triméthoprime. Un des sérotypes fréquemment isolé chez l'animal et chez l'homme est *Salmonella* Typhimurium DT104.

Cette bactérie est résistante à pas moins de cinq antibiotiques (l'ampicilline, la streptomycine, les sulfamides, le chloramphénicol, les tétracyclines) et les pathologies dues aux salmonelles sont observées plus souvent à l'hôpital et chez les animaux d'élevage depuis une vingtaine d'années. En effet, le cheptel bovin français a été touché par une épidémie mondiale causée par cette souche sur la période 1999-2000. Le tableau 24 nous donne la sensibilité comparée de *Salmonella* Typhimurium et d'autres sérovars chez des bovins ; cette souche présente un profil de sensibilité nettement diminué.

De plus, chez des souches provenant de bovins, des travaux de l'INRA de Tours ont permis de déterminer que le locus de résistance correspondait à deux intégrons inclus dans le chromosome bactérien. Plus récemment, une équipe a étudié un plasmide portant un gène codant pour la résistance aux céphalosporines à spectre étendu. Chez des salmonelles isolées de prélèvements humains et animaux reliés épidémiologiquement, il a été retrouvé ce même plasmide. Les animaux constitueraient le plus grand réservoir de ces gènes de résistance.

D'après un rapport suisse pour 2000, le Centre National pour les Bactéries Entéropathogènes (CNBE) a observé environ 35% de souches avec ces cinq résistances parmi les *S. Typhimurium* isolées (échantillons animaux, humains et alimentaires).

Tableau 24 : Sensibilité de *S. Typhimurium* et d'autres sérovars chez les bovins (1999-2000) [38]

Sensibilité (% S) de <i>Salmonella</i> (bilan Resabo pour la période 1999-2000)	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i>		<i>Salmonella</i> Autres sérotypes	
	n =	% S	n =	% S
Ampicilline	188	9	44	91
Amoxicilline/Acide Clavulanique	142	14	26	100
Ceftiofur	193	100	45	98
Kanamycine	51	98	17	100
Gentamicine	222	99	62	98
Florfenicol	197	17	44	100
Tétracycline	219	7	63	62
Colistine	221	100	64	100
Triméthoprime/sulfamides	202	96	56	96
Acide nalidixique	142	74	24	96
Enrofloxacin	203	100	54	100

7. Les *Campylobacter* [11], [34], [54]

Pour certains de nos voisins européens, le nombre de déclarations de campylobactérioses est supérieur au nombre de déclarations de salmonelloses. De plus, en juin 1998, l'OMS alerte au sujet de l'augmentation des *Campylobacter* résistants aux fluoroquinolones. Ces bactéries sont une des causes les plus fréquentes de gastro-entérites chez le voyageur dont le traitement de choix est justement les fluoroquinolones.

Une enquête pour la période 1986-2002 sur l'évolution de la résistance des *Campylobacter* nous donne les résultats suivants : diminution de la résistance à l'amoxicilline, mais augmentation de la résistance à l'acide nalidixique, à la tétracycline et à l'érythromycine. Cependant, cette étude n'a pris en compte que des souches isolées à l'hôpital. [42]

Une étude récente de l'AFSSA [11] chez des poulets révèle que la contamination par *Campylobacter jejuni* est majoritaire. De plus, cette équipe a observé « un nombre inquiétant de souches résistantes aux quinolones et aux macrolides, ce qui risque de poser un véritable problème de traitement (...) chez l'Homme, s'il s'avère que les souches » sont identiques entre l'homme et le poulet.

8. Autres bactéries

D'autres bactéries font aussi l'objet de surveillance ; c'est notamment le cas pour le bacille tuberculeux. L'OMS constate que depuis plus de dix ans, le nombre de cas de tuberculose est en évolution constante : dans certains pays de l'Europe de l'Est en 1999, le taux de déclaration de tuberculose était supérieur à 80 pour 100 000 habitants (moins de 15 pour 100 000 en France). [32]

Une étude publiée dans le BEH n°16-17/2002 [53] révèle qu'il existe des souches multirésistantes à l'isoniazide à la rifampicine et parfois aussi à la streptomycine et à l'éthambutol. La prévalence de ce bacille multirésistant était de 0,7% pour 1998 en France [53], et environ 15% en 1999 dans les pays de l'Est. [33] Cet état n'est pas sans poser des problèmes de traitement dans les pays avec un niveau de couverture sanitaire assez bas et un accès aux soins difficile, d'autant plus quand la tuberculose est associée à un Sida. [14]

Le réseau Rénago est chargé de surveiller la résistance du gonocoque. Des résultats comparatifs 1998-2000 / 2001-2002 publiés dans le BEH n°15/2004 [31] révèlent une augmentation des souches résistantes à la ciprofloxacine en France (5,9% contre 16,9%). Ces chiffres concordent avec d'autres données : par exemple 9,8% pour cette même résistance au Royaume-Uni en 2002.

Quant à *Haemophilus influenzae*, une enquête menée de 1998 à 2000 en région nantaise révèle qu'environ 55% des souches isolées sont productrices de β -lactamases et quasiment 8% des souches ont des PLP modifiées. [40]

Enfin, certaines bactéries dites opportunistes peuvent devenir dans certaines circonstances pathogènes ; par exemple chez les personnes âgées, les immunodéprimés... Ceci concerne des bacilles à Gram négatif comme *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*... Par exemple, 3% des *E. coli* isolées lors d'infections nosocomiales en 2003 étaient productrices de BLSE (β -lactamases à spectre étendu) contre 0,9 % en 2002 ; et la sensibilité de cette bactérie à la ciprofloxacine diminue depuis 2000 à l'hôpital. De plus, on observe l'apparition de ces souches productrices de BLSE en ville : 0,8% en 2003 contre 0% en 2002. [66] Cette bactérie est aussi surveillée dans le milieu vétérinaire : dans les élevages de porcs dits conventionnels on isole 94 à 96% de souches résistantes à la tétracycline, les données pour les élevages moins intensifs ne sont pas significativement différentes. [12]

B. Les chiffres des antibiotiques

On ne le sait que trop bien, c'est un constat général chez l'homme et chez l'animal, les antibiotiques sont trop et mal prescrits, mais aussi très mal utilisés par le malade ou par la personne qui administre le traitement. [8] En 2001 en Europe, la France était le plus grand prescripteur de pénicillines. [29] De plus l'emploi des antibiotiques, même à très faibles doses comme c'est le cas pour les additifs vétérinaires, est capable de sélectionner des bactéries résistantes (d'autant plus quand on les utilise mal). Ces résistances évoluant rapidement, il convient donc d'être prudent. [2] Dans les paragraphes qui suivent, nous trouveront des données sur la consommation et les ventes d'antibiotiques en médecine humaine (ville, hôpital) et en pratique vétérinaire.

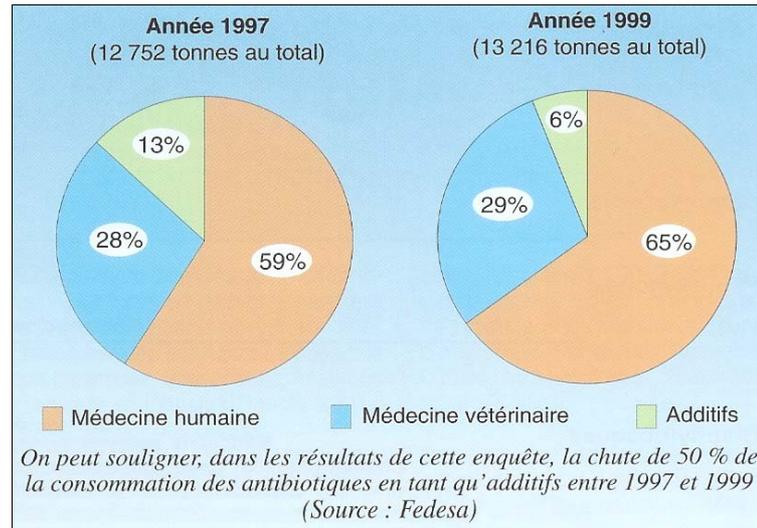
Chez l'homme, il existe un indicateur défini par l'OMS ; c'est la « defined daily dose » ou DDD par 1000 patients-jours (DID). C'est une dose moyenne utilisée pour chaque molécule, calculée pour un individu de 70 kg dans l'indication principale du médicament dans son utilisation de ville. [29] Elle offre la possibilité de comparer l'exposition de la population aux antibiotiques. Par exemple en 2002, les ventes en ville étaient de 32,2 DID contre 3,9 DID à l'hôpital. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus vendus : 16,4 DID en ville, 2,1 DID à l'hôpital. Lorsque l'on rapporte ces chiffres au nombre de journées d'hospitalisation, les prescriptions hospitalières dépassent les prescriptions de ville. Ces chiffres indiquent que la France est le pays européen où l'on consomme le plus d'antibiotiques. [29]

Une telle notion est assez difficile à transposer au milieu vétérinaire du fait de la grande diversité des espèces et des différences de poids. [45], [54]

D'après une enquête réalisée par la Commission Européenne en 2002, 38% des Européens ont été traités avec des antibiotiques ; la France et l'Espagne font partie des pays qui en consomment le plus. Ce sondage excluait les enfants, une population qui consomme souvent plus d'antibiotiques que la population adulte. [58]

La répartition de la vente d'antibiotiques, d'après les données des industriels, entre l'homme et l'animal est la suivante : en 1999, 65% chez l'homme, 29% chez l'animal (en tant que médicaments) et 6% pour les antibiotiques régulateurs de flore. [43] D'après la figure 23, on observait une augmentation générale des ventes de 3,6% entre 1997 et 1999, ce qui représentait environ 11% d'augmentation pour chaque filière.

Figure 23 : Comparaison des quantités d'antibiotiques vendues par l'industrie (1997-1999) [43]



Chez l'animal, en 1999 l'industrie pharmaceutique a vendu 1364 tonnes d'antibiotiques [43] aux différents groupes vétérinaires autorisés, appelés ayants-droits, et 1410 tonnes en 2001. [54] Environ la moitié du tonnage de 1999 était des tétracyclines, alors que des familles plus innovantes, comme les fluoroquinolones, étaient faiblement vendues dans le milieu vétérinaire (0,24%). En ce qui concerne les additifs alimentaires, quasiment 64 tonnes ont été vendues en 1999 et plus de 77 tonnes en 2000 d'après le Syndicat National des Industriels de la nutrition Animale (SNIA) ; mais les quantités par principes actifs sont difficiles à déterminer car les compositions ne sont pas connues exactement. [3]

En médecine humaine, différentes études de consommation ont été menées, l'évaluation de ces quantités est facilitée par le système de la Sécurité Sociale qui permet la collecte des ordonnances. L'une de ces enquêtes compare les quantités consommées entre 1980-1981 et 1991-1992. Les résultats pour cette période sont les suivants : [5]

- augmentation de la consommation générale d'antibiotiques de 3,7% par an,
- les β -lactamines sont les antibiotiques consommés majoritairement,
- les céphalosporines ont le plus fort taux d'accroissement annuel,
- l'introduction des références médicales opposables explique en partie la baisse de consommation des antibiotiques en 1994.

Une enquête de l'AFSSAPS parue en mai 2004 distingue les ventes d'antibiotiques en officine et à l'hôpital pour la période 1999-2000. [4]

Parmi les médicaments les plus vendus en officine en 2002, l'Orelox® est le premier antibiotique : il figure à la 16^e place en valeur et à la 35^e position en quantité (le Clamoxyl® est 36^e en quantité). De plus, selon différentes classifications, les ventes d'antibiotiques en quantités et en valeur ont diminué en officine depuis 1992.

En revanche, à l'hôpital les ventes d'antibiotiques ont augmenté entre 1992 et 2002 avec une croissance plus marquée depuis 2001. Cette augmentation serait due notamment à un plan des autorités pour promouvoir l'achat des antibiotiques à l'hôpital.

De plus, l'étude parue en mai 1998 [5] comparait aussi les habitudes de prescriptions de la France avec celles du Royaume-Uni et de l'Allemagne. Dans l'exemple précis des angines, en 1997 le nombre de consultations avec prescription pour 1000 habitants était de 134 en France contre 48 en Allemagne et 37 au Royaume-Uni. La même année, sur 100 prescriptions, les antibiotiques représentaient presque 95% des médicaments pour la France alors que les médecins allemands n'en prescrivait que 70%. Cette étude révèle aussi que dans les cas d'angines, les médecins français prescrivent plus souvent des pénicillines à large spectre (aux alentours de 50%) alors que les praticiens anglais ou allemands préfèrent les pénicillines G ou V à spectre étroit. Une enquête plus récente indique que 50% des antibiotiques sont prescrits en ville pour les enfants en cas d'infections respiratoires supposées virales (30-40% pour les adultes). [29] Il paraît important de rappeler que beaucoup de médecins subissent la pression de leurs patients pour avoir une prescription d'antibiotique en pensant guérir plus vite. De même, dans le milieu vétérinaire, le prescripteur subit les pressions de l'éleveur qui a besoin de résultats pour la rentabilité de son ou ses élevages.

Cependant, pour évaluer le risque de l'emploi des antibiotiques, il ne faut pas seulement les chiffres de la consommation ; il faudrait pouvoir évaluer l'impact des antibiotiques sur les flores commensales de chaque individu. [13]

C. La résistance de l'homme à l'animal ?

1. Les craintes

Les résistances bactériennes aux antibiotiques sont un problème de longue date mais à présent il commence à toucher des pathogènes inquiétants. Le souci majeur est qu'il est actuellement impossible de prévoir quand apparaîtront des résistances chez telle ou telle souche. À présent, il est admis que certaines pratiques et certains facteurs favorisent l'extension de ce phénomène : [13], [43]

- prescription inadaptée en terme de molécule, de posologie... et abusive,
- mauvaise ou non observance du traitement,
- augmentation de la population immunodéprimée (personnes âgées, personnes atteintes par le VIH, brûlés, cancéreux...),
- utilisation des antibiotiques comme additifs alimentaires (controversé),
- présences dans les aliments, d'origine animale ou végétale, de bactéries résistantes,
- séjour prolongé à l'hôpital,
- transmission par contact direct.

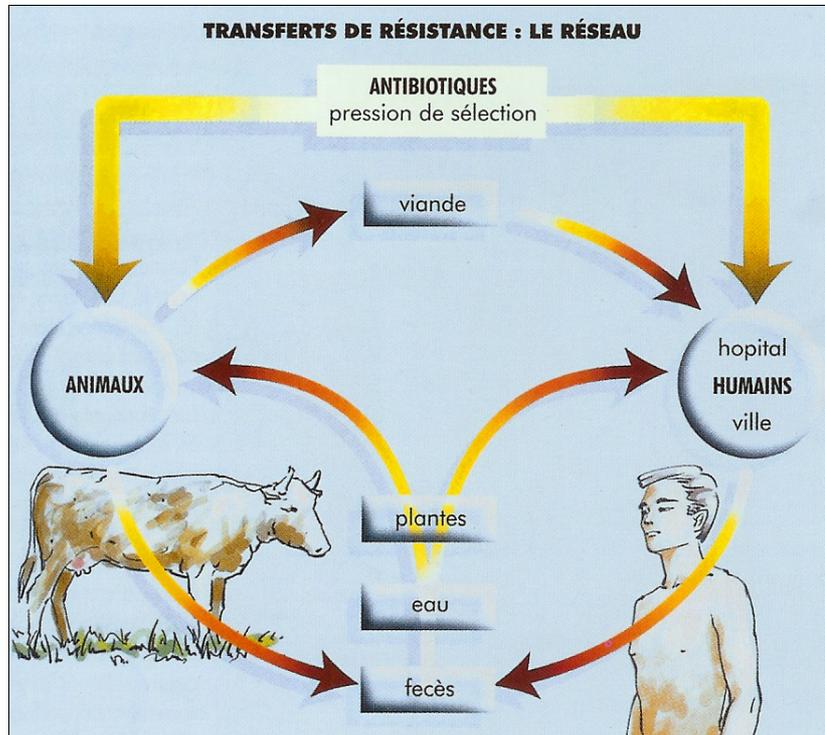
Les principales inquiétudes pour la Santé Publique portent essentiellement sur deux points. Le premier concerne le risque de transfert direct de bactéries résistantes telles que *Salmonella* ou *Campylobacter* de l'animal à l'homme. Le second danger imaginable serait le transfert de gènes de résistance des bactéries commensales animales aux pathogènes humains. Ces hypothèses sont légitimes, mais cependant, il ne faut pas oublier que bien des études montrent que la présence actuelle des résistances chez l'homme est imputable directement à l'usage des antibiotiques en médecine humaine. De plus, la vision de l'échange unidirectionnel de l'animal vers l'homme apparaît trop simpliste, les gènes de résistance peuvent circuler de l'un vers l'autre. [3], [37]

Le milieu médical et scientifique s'inquiète beaucoup au sujet des ERV. [39] En effet, expérimentalement la résistance à la vancomycine a pu être transférée à des staphylocoques ; ce qui, si cela arrivait naturellement, ne serait pas sans poser de lourds problèmes d'infections nosocomiales. [13]

2. Les diverses voies de transmission des gènes de résistance [13], [17], [37]

La figure 24 résume le fait que la transmission des gènes, voire des bactéries, est relativement complexe et inclut différents paramètres.

Figure 24 : Transfert des résistances entre l'environnement, l'homme et l'animal [17]



Il est admis mais pas réellement prouvé que la chaîne alimentaire constitue une des voies de transfert des résistances. Les micro-organismes présents dans la viande ou sur les végétaux peuvent être ingérés s'ils résistent à la cuisson des aliments (parfois incomplète) et alors gagner le tube digestif. Là, ils pourront se développer ou bien transmettre leurs gènes de résistance. Une équipe de l'école vétérinaire de Toulouse a démontré que les résistances pouvaient provenir de tous les aliments (particulièrement les crudités) en imposant à des volontaires un régime stérile.

L'homme peut aussi se contaminer par contact direct avec des animaux porteurs de résistance. Il a été démontré que les éleveurs de dindes néerlandais possédaient un nombre significativement supérieur de bactéries résistantes aux fluoroquinolones que les gens des villes. Enfin, il est normal de penser que l'eau et l'environnement constituent un réservoir de gènes de résistance (cf. paragraphe sur les ERV). [54]

De plus, comme il est dit précédemment, il n'existe pas de limite géographique à l'extension des résistances. L'augmentation des voyages, les migrations ainsi que le commerce international des animaux favorisent encore la propagation des gènes et des organismes résistants. [39]

3. Pathogènes résistants et origine animale

Comme nous le montre le tableau 25, certaines bactéries résistantes trouvent probablement leur origine chez l'animal. Ces quatorze bactéries font partie de celles qui inquiètent plus particulièrement le milieu médical. Pour les salmonelles et les *Campylobacter*, l'origine animale est très probable. [38] Il ne faut pourtant pas faire porter toute la responsabilité de ce problème au milieu vétérinaire ; actuellement de nombreuses études démontrent que l'utilisation des antibiotiques chez l'homme est un facteur prédominant dans l'existence de ces germes. L'apparition des staphylocoques résistants en est le premier exemple. [62]

Tableau 25 : Microorganismes pathogènes résistants majeurs en médecine humaine ⁽¹⁾ [38]

Micro-organismes	Origine animale ?
<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline-résistant	NON
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	NON
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NON
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NON
<i>Neisseria meningitidis</i>	NON
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	NON
<i>Campylobacter</i> spp	Possible ²
<i>Salmonella</i> spp	Possible ²
<i>E. coli</i> (O157 – syndrome hémolytique et urémique)	Possible ³
Entérocoques vancomycine-résistants	Possible
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NON
<i>Klebsiella</i> spp	NON
<i>Acinetobacter</i> spp	NON
<i>Enterobacter</i> spp	NON

(1) Tel que identifié par la DG XXIV – Commission Européenne
(2) Peu d'évidence d'échec au traitement à ce jour
(3) Le taux d'*E. coli* O157 : 47 résistant reste très faible à ce jour
(Source : FEDESA)

De nombreuses investigations ont été lancées pour savoir si effectivement les gènes de résistance peuvent passer de l'animal à l'homme. Mais, les résultats sont discordants : pour certaines équipes cela ne fait aucun doute qu'un tel transfert soit possible alors que pour d'autres il est totalement inconcevable. Parmi les résultats, voici celui-ci : une équipe a mis en évidence plus d'entérocoques résistants chez des végétariens que chez des mangeurs de viande. [2], [13]

II. Les réactions internationales et l'exemple de la France

A. De nombreuses réunions d'experts [43], [44], [54]

Bien avant la mise en place d'un système de surveillance, de nombreux scientifiques ont alerté les autorités sur la présence de germes résistants. Ainsi, à la fin des années 60, un rapport est publié en Angleterre : le rapport Swann. Celui-ci propose des recommandations pour l'usage des antibiotiques et alerte déjà sur la résistance aux traitements. C'est depuis la parution de ce rapport qu'il existe une législation sur les antibiotiques régulateurs de flore.

Puis, petit à petit, chacun prend conscience de l'émergence de ce problème et les groupes d'experts se réunissent et élaborent des recommandations. Ainsi, en septembre 1998, se tient un sommet antimicrobien à Copenhague pour les pays de l'Union Européenne ; il réunit médecins, vétérinaires, industriels, microbiologistes... De cette réunion il émerge qu'il faut diminuer la consommation d'antibiotiques et mettre en place des réseaux de surveillance.

À travers le monde, tous les acteurs de santé se réunissent et discutent sur ce problème :

- juillet 1998, réunion de l'OMS à Genève,
- janvier 1999, réunion du Réseau National de Santé Publique (futur InVS),
- mai 1999, journées Groupements Techniques Vétérinaires (GTV) sur le thème : antibiothérapie et antibiorésistance,
- juin 2000, réunion OMS sur la résistance chez les animaux d'élevage,
- mai 2004, journées Groupements Techniques Vétérinaires (GTV) sur le thème : thérapeutique, actualités, outils de prescription ; plusieurs conférences sur les antibiotiques,
- etc., etc.

B. Les réseaux de surveillance, en particulier en France [9], [69]

En France, les premiers CLIN ou Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales sont mis en place dans les hôpitaux en 1973, ils sont présents depuis 1988 dans chaque hôpital public et depuis sont obligatoires en privé. Ces comités assurent d'une part la surveillance de la résistance aux antibiotiques mais aussi la formation du personnel hospitalier, en particulier sur les règles d'hygiène. Des réseaux spécifiques de certaines pathologies ont été créés, c'est par exemple le cas de Rénago pour les gonocoques en 1985. Peu à peu, des réseaux entre hôpitaux se sont instaurés de manière à recueillir plus d'informations et ainsi pouvoir les comparer. Suite à cela, il se crée en 1997 un réseau de surveillance national, c'est l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques). Il est en charge de la collecte des données et d'une harmonisation des techniques de laboratoires. L'InVS a lui la mission de coordonner et d'évaluer les réseaux de surveillance, il participe aussi à la surveillance européenne et mondiale. Tous ces réseaux surveillent la population hospitalière (regroupée, accessible) ; la mise en place d'un système comparable en ville est beaucoup plus difficile. Il existe aussi des réseaux à visée régionale, c'est par exemple le cas de MedQual au CHU de Nantes, un centre d'information et de ressources pour le bon usage des médicaments avec une action spécifique pour le bon usage des antibiotiques ; ce centre se destine aussi bien au grand public qu'aux professionnels de santé (informations sur medqual.chu-nantes.fr).

Depuis 1998, il existe un réseau européen, le EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) financé par la Commission Européenne et coordonnée par l'institut national de santé publique et de l'environnement des Pays Bas. La France est rattachée à ce réseau depuis 2001. [57]

Parallèlement, dans le milieu vétérinaire un système de surveillance s'organise. En 1982, il se crée à Lyon un réseau chargé de collecter les informations sur la résistance des principaux pathogènes bovins (RESABO). Il réunit les informations collectées dans des laboratoires départementaux, ceci impliquant donc d'utiliser des techniques comparables. En 2001 RESABO est incorporé dans une structure plus complète, le RESAPATH dont les travaux sont coordonnés par l'AFSSA (créée en 1999). Ce dernier est chargé de collecter les données sur les pathogènes résistants dans les filières bovines, porcines et aviaires ; de plus, il est en collaboration avec l'ONERBA. Les travaux de surveillance de RESAPATH portent sur trois types de bactéries. Tout d'abord sur les pathogènes vétérinaires comme par exemple les pasteurelles, les staphylocoques... Il récolte aussi des informations sur les bactéries zoonotiques que sont les salmonelles et les *Campylobacter*, et enfin il étudie les bactéries de la flore intestinale des animaux (*E. coli*, entérocoques...). De plus, l'industrie du médicament vétérinaire participe et finance des études sur ce sujet ; les prélèvements sont réalisés en cas d'échecs thérapeutiques et un programme européen de surveillance est financé par 8 laboratoires pharmaceutiques. [2], [9], [38]

Au niveau international, il existe trois instances :

- l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé),
- l'OIE (Office Internationale des Epizooties ou organisation mondiale de la santé animale),
- la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations).

À la suite de réunions, ces trois organisations mondiales proposent des lignes directrices, des recommandations pour l'usage des antibiotiques et la lutte contre l'antibiorésistance. C'est par exemple le cas, suite à une réunion de l'OMS en juin 2000, avec la parution de « principes globaux pour l'endiguement de la résistance microbienne chez les animaux destinés à l'alimentation ». [47] Le rapport de cette réunion rappelle les responsabilités des autorités lors de l'octroi d'AMM, insiste sur le rôle primordial de la surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance, mais aussi propose des lignes directrices pour l'usage prudent des antibiotiques tout en insistant sur l'importance de l'éducation et de la formation des professionnels.

C. La polémique des antibiotiques dans l'alimentation animale [2], [13], [34]

En France, la consommation de viande a connu une augmentation très importante depuis les années 1920, et depuis 1980 elle semble se stabiliser avec même une légère diminution. Dans ce contexte, pour devenir plus productifs, les éleveurs ont alors eu recours aux antibiotiques comme régulateurs nutritionnels dont le mode d'action est expliqué plus haut. Ces antibiotiques ne revendiquent aucune activité antibactérienne mais, comme le disent les experts de l'AFSSA dans le rapport de juillet 2000, « leur emploi est susceptible de sélectionner des bactéries résistantes ». Le milieu vétérinaire le sait, les additifs antibiotiques sont capables de sélectionner des résistances chez les bactéries à Gram positif chez l'animal ; l'utilisation en thérapeutique ayant quand même un plus grand impact. Pourtant, cette pratique est quasiment systématique chez les porcelets et les dindons (environ 95%).

Suite au rapport Swann, la Communauté Européenne a interdit dans les années 70 l'usage de la pénicilline et des tétracyclines dans l'alimentation animale. Puis un autre ARF a fait l'objet de nombreuses polémiques ; il s'agit de l'avoparcine, un glycopeptide utilisé depuis 1975 alors que cette famille était encore peu utilisée chez l'homme. Des bactéries résistantes à l'avoparcine ont montré des résistances croisées à la vancomycine et à la téicoplanine, et ainsi en janvier 1997 l'Union Européenne a interdit l'usage de cette molécule. Les inquiétudes quant à cet antibiotique portaient essentiellement sur les entérocoques. Il est pourtant étonnant de constater qu'aux Etats-Unis le nombre de patients infectés par des entérocoques résistants à la vancomycine est nettement supérieur à celui au Danemark alors que l'avoparcine n'était pas du tout utilisée chez les animaux de l'autre côté de l'Atlantique... Cependant, aucune étude n'a pu démontrer qu'il existait un lien entre les échecs de traitement chez l'homme et l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation animale. [13]

Actuellement, il ne reste plus sur le marché que quatre régulateurs de flore qui seront définitivement interdits en 2006 par application du principe de précaution. [59]

Les élevages sous label et les élevages biologiques n'utilisent pas ces additifs, en revanche la viande qu'ils produisent est plus chère pour le consommateur et l'éleveur en tire moins de bénéfice. D'après des estimations, l'arrêt complet des additifs s'accompagnerait d'une augmentation des coûts de 175 millions de francs pour l'ensemble de la filière porcine, et 185 millions de francs pour les volailles. La Suède est un exemple pour l'arrêt d'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation animale : les éleveurs ne les utilisent plus depuis 1986, il leur a fallu 10 ans pour retrouver le même niveau de production mais les prescriptions d'antibiotiques (en tant que médicaments) ont augmenté...

Il apparaît donc que le risque pour la Santé Publique lié à l'utilisation des additifs est extrêmement faible. Le rapport de l'AFSSA souligne qu'il convient de mettre en place des mesures progressives afin de ne pas déséquilibrer l'économie dans ce secteur. Enfin, le respect de mesures d'hygiène strictes et de règles sanitaires dans les élevages est un point important pour la prévention d'infections, d'autant plus quand les antibiotiques régulateurs de flore seront interdits. [2]

III. Les recommandations nationales et internationales

A. Un usage prudent et raisonné des antibiotiques [3], [45], [47], [70]

Les trois instances mondiales s'accordent pour promouvoir une utilisation plus prudente des antibiotiques, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal :

- avec respect de l'AMM,
- pour une indication précise, à la durée et aux posologies recommandées,
- avec une bonne observance du traitement,
- si possible avec des examens de laboratoires pour déterminer la sensibilité du germe.

Dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation raisonnée d'un antibiotique vise à diminuer les risques d'échecs thérapeutiques et à diminuer la sélection de germes résistants. Face à chaque individu malade, le praticien doit se demander impérativement si des antibiotiques sont nécessaires.

À la fin des années 90, trois organisations mondiales de la santé animale, l'AMV (Association Mondiale des Vétérinaires), la FIPA (Fédération Internationale des Producteurs Agricoles) et la COMISA (Confédération Mondiale de l'Industrie de la Santé Animale), ont publié un document intitulé « Usage prudent des antibiotiques : principes de base ». Celui-ci comporte les 10 principes énoncés dans le tableau 26. [68]

Pour promouvoir cet usage prudent des antibiotiques au niveau de tous les acteurs (prescripteurs, malades, éleveurs ou propriétaires d'animaux), différentes actions ont été menées. Chez les vétérinaires, la SNGTV (Société National des Groupements Techniques Vétérinaires) a édité un guide de bonne pratique de l'antibiothérapie en productions animales, guide distribué aux vétérinaires et aux éleveurs. [7] De même, la Fédération des Vétérinaires d'Europe (FVE) a publié un fascicule sur la résistance aux antibiotiques et l'usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire. [26] À l'hôpital, les prescriptions d'antibiotiques font généralement suite à un antibiogramme et sont théoriquement validées par un médecin senior ; il est dommage que le recours à l'antibiogramme soit trop contraignant en pratique de ville. Néanmoins, il convient de changer les habitudes de chacun face aux antibiotiques ; ce changement passe par l'éducation sanitaire de chaque citoyen. Les spots publicitaires de la Sécurité Sociale avec le slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique » font partie de ce système d'éducation. Il faut également que chacun comprenne que les antibiotiques sont une ressource commune que nous devons protéger. [54] Enfin, il semble absolument nécessaire de former et d'éduquer les praticiens, non seulement au cours de leurs études mais aussi pendant leur exercice (formation continue).

L'usage raisonné et responsable des antibiotiques permettra sans doute de préserver la majorité des molécules disponibles, il ne faut pourtant pas s'attendre à ce que les bactéries retrouvent un niveau de résistance nul. [34] Plusieurs exemples permettent de confirmer cela. Le premier exemple est dans le milieu vétérinaire : le chloramphénicol est un antibiotique qui a été utilisé chez les animaux en France jusqu'en 1994 ; le taux de résistance des *E. coli* était proche de 50% pour la période 1995-2000 alors qu'il était environ de 56% pour 1990-1994. [65] De même, le taux de résistance à la vancomycine est de l'ordre de 5% bien que l'avoparcine ait disparue depuis 1997. [3] Chez l'homme, des expériences montrent que des bactéries peuvent être cultivées sans antibiotique pendant près de 300 générations et conserver leur résistance. De même, une équipe américaine a retrouvé des souches d'*E. coli* résistantes à la streptomycine chez des enfants de la même crèche alors que cet antibiotique n'est plus prescrit depuis longtemps. [50]

La persistance de ces résistances s'explique d'une part par le fait que l'on utilise encore des antibiotiques des mêmes familles (le florfénicol pour le chloramphénicol par exemple), mais aussi par le phénomène des co-résistances (un même plasmide porte des gènes de résistance à divers antibiotiques). [12]

Tableau 26 : Usage prudent des antibiotiques : principes de base [68]

1	Les antibiotiques sont des outils de gestion de la santé autorisés par l'Administration et utilisés dans le cadre de l'amélioration des bonnes pratiques d'élevage pour la prévention des maladies, le traitement des maladies, l'augmentation de la production. <i>Les antibiotiques constituent un complément aux bonnes pratiques d'élevage, et ne doivent en aucun cas être utilisés pour compenser ou masquer des mauvaises pratiques d'élevage ou vétérinaires.</i>
2	Les codes de bonne pratique, les programmes d'assurance qualité, de surveillance de la santé des troupeaux, et ceux de formation, doivent promouvoir l'utilisation responsable et prudente des antibiotiques.
3	Les antibiotiques ou les médicaments antibiotiques thérapeutiques doivent être utilisés sous contrôle vétérinaire.
4	Les antibiotiques thérapeutiques doivent être utilisés lorsque l'on connaît ou suspecte la présence d'un agent infectieux, qui sera sensible au traitement. <i>Il incombe au vétérinaire de choisir l'antibiotique, en se fondant sur son jugement éclairé de professionnel, en mettant en balance les risques et les bienfaits de l'antibiotique pour les humains et les animaux.</i>
5	Lorsque les antibiotiques doivent être utilisés en thérapie, un diagnostic bactériologique avec des tests de sensibilité, doit, lorsque cela est possible, faire partie du jugement clinique éclairé et professionnel.
6	Les indications inscrites sur les étiquettes des boîtes de médicament doivent être respectées scrupuleusement. Une attention particulière doit être portée aux indications et contre-indications en termes d'espèce et de pathologie, à la posologie, aux délais d'attente, aux instructions de conservation du médicament. <i>L'utilisation d'antibiotiques en dehors des indications autorisées (hors AMM) doit être exceptionnelle, et être toujours effectuée sous la responsabilité d'un vétérinaire.</i>
7	Les antibiotiques utilisés en thérapie doivent être utilisés aussi longtemps que nécessaire, la période d'administration doit être aussi courte que possible, et la posologie doit être adaptée.
8	Toute administration de médicaments antibiotiques doit être consignée par écrit et archivée.
9	L'antibiorésistance doit être surveillée de façon coordonnée, et les résultats doivent être communiqués aux prescripteurs, aux vétérinaires traitants et autres parties concernées.
10	Parmi les bonnes pratiques d'élevage, il est nécessaire de disposer d'alternatives aux antibiotiques qui soient efficaces et scientifiquement prouvées.

B. La surveillance est importante [3], [48], [64]

L'OMS recommande le développement de programmes de surveillance de la résistance avec évaluation, contrôle et diminution de cette résistance ; ainsi que des programmes de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Pour l'OIE, il s'agit de surveiller les importations, la distribution et l'utilisation des antibiotiques chez les animaux. Dans un rapport de 2001, l'ONERBA recommande aussi la surveillance des bactéries multirésistantes (comme les SARM ou les *Salmonella* Typhimurium DT104) pour leur fréquence ou leurs conséquences thérapeutiques. Ces programmes de surveillance doivent permettre aux autorités de prendre des mesures préventives sur la diffusion des germes, d'orienter les politiques d'usage mais aussi d'apprécier l'impact des mesures déjà prises.

Cependant, pour obtenir des données comparables entre pays, il faudrait une harmonisation globale des techniques de laboratoires au niveau mondial.

C. La recherche aussi... [8], [21]

Face à l'émergence de ce problème, il est important de trouver de nouvelles méthodes de prévention des infections, des alternatives aux antibiotiques ou bien de nouvelles cibles d'actions bactériennes.

Une des voies de recherche est le développement de nouveaux vaccins. Les laboratoires pharmaceutiques tentent aussi de trouver des molécules vraiment innovantes c'est-à-dire avec une nouvelle cible d'action, ainsi le phénomène de résistance croisée serait nul. On pourrait aussi chercher à diminuer les phénomènes de résistance, cela serait le cas de potentiels inhibiteurs de pompes à efflux. Des équipes suggèrent aussi de développer des molécules qui interféreraient avec les systèmes de communication de la bactérie avec son environnement. Une autre méthode serait d'empêcher l'adhérence de la bactérie au milieu qu'elle infecte, ce phénomène étant rendu possible par des récepteurs et des molécules d'adhésines.

Les espoirs se portent sur de nombreux axes de recherche :

- la chimie combinatoire et les banques de molécules,
- l'étude et l'analyse des protéines bactériennes,
- les bactériophages,
- le séquençage des génomes bactériens,
- la stimulation immunitaire...

Mais la recherche et le développement de nouvelles molécules sont des étapes très longues, en général de 10 à 15 ans pas moins avant la mise sur le marché d'un médicament... Autant dire que les temps futurs risquent d'être durs.

CONCLUSION

Soixante ans après la mise sur le marché de la pénicilline G, les antibiotiques, ces médicaments révolutionnaires, sont de moins en moins efficaces. Nous assistons à l'émergence de bactéries résistantes, voire multirésistantes.

Ce phénomène suscite de nombreuses inquiétudes dans les milieux concernés. Pour certains scientifiques, l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire pose beaucoup de problèmes. La pratique la plus controversée est celle des antibiotiques comme additifs c'est à dire dans l'alimentation des animaux d'élevage pour améliorer leurs performances. La Commission Européenne décide alors d'appliquer le principe de précaution : tous les antibiotiques régulateurs de flore seront progressivement interdits.

La résistance des bactéries est réelle mais le danger pour la Santé Publique n'est pas clairement quantifié. C'est pourquoi des réseaux de surveillance sont mis en place aussi bien pour l'homme que pour l'animal. Les résultats de leurs investigations sont ensuite exploités lors de réunions d'experts : par exemple par l'OMS ou par l'OIE au niveau mondial. La surveillance de la résistance bactérienne permet notamment de mettre à jour les spectres d'activité, mais aussi d'évaluer l'impact des mesures prises par les autorités.

Face à ce danger pour la Santé Publique, il est important que chacun se sente concerné : tous les acteurs de santé, médecins, vétérinaires, pharmaciens, ainsi que l'industrie pharmaceutique, les patients et les éleveurs d'animaux.

Au moment du diagnostic, les prescripteurs doivent toujours se demander si le recours aux antibiotiques est nécessaire. Si tel est le cas, l'idéal serait de s'assurer que le traitement instauré sera efficace (réalisation d'antibiogramme). De plus, médecins et vétérinaires doivent s'informer et mettre leurs connaissances à jour.

L'industrie a aussi sa part de responsabilité dans ce problème. Elle est chargée d'évaluer correctement l'efficacité des médicaments antibiotiques avant leur mise sur le marché mais aussi pendant leur utilisation. Elle doit mettre à la disposition des prescripteurs des données actualisées.

Enfin, les consommateurs d'antibiotiques, patients ou éleveurs, doivent prendre conscience qu'il faut préserver les antibiotiques. L'éducation de la population est donc obligatoire. En France, ceci est doucement mis en place, par exemple par des campagnes de publicité. Dans le milieu animal, l'éducation des éleveurs se fait grâce au vétérinaire et aux groupements techniques. En médecine humaine, il nous apparaît important de rappeler le rôle du pharmacien. En effet, celui-ci est au contact direct du consommateur. Pour nous, l'éducation sanitaire des patients doit aussi se faire par le biais des officines, par exemple en distribuant des documents d'information sur ce sujet à chaque délivrance d'antibiotiques.

Annexes

ANNEXE 1

Définition et conditions d'établissement des limites maximales de résidus [20]

I. DÉFINITIONS RÉGLEMENTAIRES

Règlement 2377/90/CE, articles 1, 2, 3, 4 et 5 :

Limite Maximale de Résidus (LMR) : c'est la teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais), que la Communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est reconnue comme acceptable dans les denrées alimentaires.

Cette limite se base sur le type et la quantité de résidus considérés comme ne présentant pas de risque d'ordre toxicologique pour la santé humaine, tels qu'exprimés par la dose journalière admissible (DJA) ou sur la base d'une DJA temporaire utilisant un facteur de sécurité additionnel. Elle tient compte également d'autres risques concernant la santé publique ainsi que des aspects de technologie alimentaire.

Une LMR doit être établie en prenant en compte les résidus que l'on trouve dans les aliments d'origine végétale et/ou qui proviennent de l'environnement. En outre, la LMR peut être réduite pour être compatible avec les bons usages dans l'emploi des médicaments vétérinaires et dans la mesure où des méthodes pratiques d'analyse sont disponibles. Une LMR est définie pour une espèce, une denrée et une voie d'administration données.

Annexe I : c'est la liste des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires pour lesquelles des LMR ont été fixées.

Annexe II : si, à la suite de l'évaluation d'une substance pharmacologiquement active utilisée dans les médicaments vétérinaires, il n'apparaît pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer une LMR, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe II.

Annexe III : une LMR provisoire peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active utilisée dans les médicaments vétérinaires à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, à condition qu'il n'y ait pas de raisons de penser que les résidus de la substance en question, au niveau proposé, présentent un risque pour la santé du consommateur.

La liste des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires pour lesquelles des LMRs provisoires de résidus ont été fixées fait l'objet de l'annexe III.

Annexe IV : s'il apparaît qu'une LMR ne peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active utilisée dans des médicaments vétérinaires parce que les résidus, quelle que soit leur limite, dans les denrées alimentaires d'origine animale, constituent un risque pour la santé du consommateur, cette substance est incluse dans l'annexe IV.

Conséquences sur la circulation des denrées

Article 13 : les Etats membres ne peuvent interdire ou empêcher la circulation sur leur territoire de produits alimentaires d'origine animale originaires des autres pays membres sous prétexte qu'ils contiennent des résidus de médicaments vétérinaires, si la quantité de ces résidus ne dépasse pas la LMR prévue à l'annexe I ou III, ou si la substance en question figure à l'annexe II.

LPMR : la décision 2002/657/CE précise qu'il est nécessaire de prévoir la mise en œuvre de « limite de performance minimale requise » de la méthode d'analyse pour les substances pour lesquelles aucune limite autorisée n'a été fixée et en particulier pour les substances dont l'utilisation n'est pas autorisée ou est spécifiquement interdite dans la Communauté.

II. AUTRES DÉFINITIONS

Une ligne directrice EMEA/CVMP/153a/97-final (« note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor animal species ») définit le cadre de l'extrapolation de LMR d'une espèce à une autre. Ces règles d'extrapolation sont très utiles afin d'éviter d'avoir à conduire des études complexes et coûteuses pour toutes les espèces.

Les espèces & denrées mineures sont définies (par opposition aux espèces/denrées majeures). Les espèces/denrées majeures du point de vue des LMRs sont indiquées ci-dessous.

Bovin : viandes & abats, lait

Ovin : viande & abats

Porcin : viande & abats

Poulet : viande & abats, œufs

Salmonidés : viande & abats

Les denrées concernées par le règlement 2377/90/CE sont : muscle (+ peau), graisse (+ peau), foie, rein, lait, oeuf, miel.

Le panier de la ménagère est constitué de 500 g de viande ou 300 g de poisson, 1,5 kg de lait, 20 g de miel et 100 g d'œufs, en consommation quotidienne pour un homme de 60 kg.

ANNEXE 2

Directive 81/851 CE [55]

Directive 81/851 CEE (Article 4)

“Une autorisation de mise sur le marché pour un médicament destiné aux animaux dont les productions sont consommées par l’homme ne peut être accordée si la (les) substance(s) pharmacologiquement active(s) présente(s) dans le médicament n’a (n’ont) pas donné lieu au préalable à l’établissement de LMR conformément au règlement CEE 2377/90 (du 24/06/90) “

BIBLIOGRAPHIE

1-Acar J et Courvalin P

La fin de l'âge d'or des antibiotiques, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries
La recherche, 1998, 1-3

2-AFSSA

Rapport « Alimentation animale et sécurité sanitaire des aliments »
juillet 2000

3-AFSSA

Rapport intermédiaire « L'utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale »
Programme 1999-2000

4-AFSSAPS

Rapport « Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1992-2002 »
mai 2004, 4^e édition

5-AFSSAPS

Rapport « Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire »
mai 1998

6-Allain P

Les médicaments
3^e édition, éditions Estem

7-Anonyme

Entretien avec B. Faroult président de la SNGTV
La lettre de la Santé Animale, 2000, 4

8-Anonyme

Qui résistera le mieux ? Enquête antibiotiques
Le moniteur des pharmacies, 2003, 2512, 34-39

9-Aubry-Damon H et Andremont A

La surveillance s'organise, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries
La recherche, 1998, 5-6

10-Avrain L, Humbert F, L'Hospitalier R, Sanders P, Kempf I

Compte-rendu : « Etude de l'antibiorésistance des *Campylobacter* de la filière avicole »

11-Bassereau B

L'antibiorésistance à *Campylobacter* chez l'homme serait liée à l'emploi d'antibiotiques en élevage
La Semaine Vétérinaire, 2004, 1126, 44

12-Bassereau B

L'antibiorésistance des *E. coli* chez le porc n'est pas plus élevée en élevage intensif
La Semaine Vétérinaire, 2004, 1135, 45-46

13-Bezoen A, Van Haren W, Hanekamp JC

Emergence of a debate : AGPs and public health, 1999, 19-110

14-Bouvet E

Editorial

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, 16-17, 65

15-Butaye Patrick

Antimicrobial resistance in Enterococcus faecium & Enterococcus faecalis strains from animals and animal derived foods, 2000

16-Chaslus-Dancla E

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Recueil de conférences lors de réunion NOE Socopharm à Vannes, 13-14 octobre 1999

17-Corpet D

Viande : Après les hormones, les antibiotiques ?, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries

La recherche, 1998, 8-10

18-Cuvelier J

Evolution réglementaire des spécialités antibiotiques

Fascicule « Antibiothérapie vétérinaire. Quel avenir ? »

19-Daube D, Laborie JL, Schvoerer C, Lepoutre A & all

Infections cutanées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et producteur de leucocidine de Panton Valentine, Côtes d'Armor, octobre 1999 à août 2002

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2003, 47, 229-230

20-Dehaumont P et Chapel AM

Médicament vétérinaire et disponibilité

Recueil de conférences des journées nationales GTV à Tours, 26-28 mai 2004, 81-82

21-Desnottes JF

Quels antibactériens pour après-demain ?, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries, *La recherche*, 1998, 18-21

22-Dictionnaire des médicaments vétérinaires 2003, Cd-Rom, 4^e édition

23-Dictionnaire des termes techniques de médecine, Garnier-Delamare, 1986

24-Dictionnaire Vidal, édition 2003

25-Fauchère Jean-Louis, Avril Jean-Loup,

Bactériologie générale et médicale, éditions Ellipses, 2002

26-Federation of Veterinarians of Europe

Fascicule d'information « Résistance aux antibiotiques & usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire »

27-Grimaud N, Reynaud A

Cours de MEDIP (Médicaments des infections et parasitoses), 3^e année de pharmacie, 2000-2001

28-Groupe de travail sur les zoonoses

Résistance aux antibiotiques

Magazine de l'OVF, 2001

29-Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C, Sermet C

Consommation des antibiotiques en France

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 32-33, 2004, 144-147

30-Hart Tony, Shears Paul

Atlas de poche de microbiologie, éditions Flammarion-Médecine sciences, 1997

31-Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Goulet V et biologistes du réseau Rénago

Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2004, 15, 57-59

32-Infuso A, Antoine D, Barboza P, EuroTB, Institut de veille sanitaire

Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, 16-17, 66-67

33-Infuso A, Antoine A, Barboza P, Falzon D

Surveillance de la résistance aux antituberculeux en Europe, 1999

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, 44, 219-222

34-Institut de l'élevage

Support de réunion : « Antibiorésistance, incidence des systèmes et pratique d'élevage sur la prévalence des bactéries résistantes », 15 avril 2003

35-Institut de l'élevage

Maladies des bovins, éditions France Agricole, 2000, 3^e édition

36-Jarlier V

Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 32-33, 2004, 148-151

37-Lafont JP

Antibiorésistance : un phénomène uniquement lié à l'élevage ?

Support de réunion « Faut-il encore utiliser les antibiotiques régulateurs de flore ? »

Space Rennes, 17 septembre 2003

38-Lafont JP, Martel JL, Maillard R, Chaslus-Dancla E & all

Antibiothérapie bovine acquis et consensus, 2002

39-Levy Stuart

The Challenge of Antibiotic Resistance
Scientific American, 1998, 2-8

40-Maillet F

Ecologie bactérienne au cours de l'otite moyenne aiguë dans la région nantaise, 1998-2000
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, 42, 207-208

41-Martineau Guy-Pierre

Maladies d'élevages des porcs, éditions France Agricole, 1997, 1^e édition

42-Mégraud F, Prouzet-Mauléon V

Evolution de la résistance des *Campylobacters* aux antibiotiques en France (1986-2002)
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 32-33, 2004, 156-158

43-Millemann Yves

Antibiorésistances et prescription antibiotique
La Dépêche Technique supplément n°80 à la Dépêche Vétérinaire, 2002, 24-29

44-Millet A

Sommet antimicrobien à Copenhague, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries
La recherche, 1998, 7

45-OIE

Rapport « The use of antibiotics in animals ensuring the protection of public health »
mars 1999

46-OMS

Rapport « Use of Quinolones in food animals and potential impact on human health »
juin 1998

47-OMS

Rapport « WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food », juin 2000

48-ONERBA

Bilan 2000 « La résistance aux antibiotiques en France », mars 2001

49-Pacot C

Thèse « Influence des traitements anti-infectieux sur l'apparition et la persistance d'*E.coli* résistants aux antibiotiques dans la flore fécale du porc », 2003, 13-15 et 21-42

50-Perrot V

Une évolution sans doute irréversible, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries
La recherche, 1998, 16-17

51-Puyt JD

Problèmes liés à l'utilisation des antibiotiques en antibiosupplémentation animale
Support de réunion « Faut-il encore utiliser les antibiotiques régulateurs de flore ? »
Space Rennes, 17 septembre 2003

52-Reynaud A

Cours de bactériologie, 3^e année de pharmacie, 2000-2001

53-Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V

Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1998

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, 16-17, 71-72

54-Sanders P

Antibiorésistance : la responsabilité du praticien, de l'éleveur, du médecin

Recueil de conférences des journées nationales GTV à Tours, 26-28 mai 2004, 23-28

55-SIMV

Fascicule « Limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale, conséquences pour le vétérinaire praticien »

56-Trieu-Cuot P et Poyart C

Visite guidée au cœur de l'arsenal antibactérien, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries

La recherche, 1998, 11-15

57-Trystram D, Varon E, Péan Y, Grundmann H, Gutmann L & all

Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 32-33, 2004, 142-144

58-Vandaële E

38% des Européens ont consommé des antibiotiques en 2002

La Semaine Vétérinaire, 2004, 1122, 12

59-Vandaële E

Les antibiotiques-additifs interdits en 2006, les coccidiostatiques en 2012

La Semaine Vétérinaire, 2003, 1106, 36

60-Vergnaud M, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C & all

Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en 2001

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2003, 37, 173-176

61-Villate Didier

Maladies des volailles, éditions France Agricole, 1997, 1^e édition

Internet :

62-Enriquez B et Berleur MP

Antibiorésistance

www.aret.asso.fr/antibioresistance.htm

63-InVS

Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) dans les hôpitaux en France 2000-2001

www.invs.sante.fr/publications/2004/Staphylococcus%20aureus/index.html

64-OIE

Lignes directrices applicables à la lutte contre l'antibiorésistance

www.oie.int/fr/press/f_001221.htm

65-ONERBA

Données 2001 sur les bactéries d'origine bovine

www.onerba.org/download/bovin_ricai01.pdf

66-ONERBA

Données 2003 sur les bacilles à Gram négatif

www.onerba.org/download/JNI04_BGN.pdf

67-ONERBA

Données 2003 sur les cocci à Gram positif

www.onerba.org/download/JNI04_CGP.pdf

68-SIMV

Dossier n°1 « Les médicaments antibiotiques utilisés chez les animaux », fiche n°5

www.simv.org/Publications/Dossier1/Index.htm

69-SIMV

Dossier n°2 « Antibiotiques et sécurité alimentaire », fiche n°2

www.simv.org/Publications/Dossier2/Index.htm

70-SIMV

Dossier n°4, fiche n°2

www.simv.org/Publications/Dossier4/Index.htm

Table des matières

Partie 1 : L'organisation de la cellule bactérienne; principaux agents pathogènes humains et animaux **9**

I. La cellule bactérienne	10
A. Introduction	10
B. Organisation cellulaire de la bactérie	10
1. Eléments révélés par la microscopie	10
2. Schéma général d'une bactérie	12
3. La paroi bactérienne	12
a) Les bactéries à Gram positif	13
b) Les bactéries à Gram négatif	13
c) Rôles de la paroi bactérienne	14
d) Synthèse de la paroi	14
4. La membrane cytoplasmique : structure et rôle	14
5. Le cytoplasme	15
6. Le génome bactérien	15
a) Les plasmides	15
b) Les transposons	16
c) Les intégrons	16
7. Autres éléments de la structure des bactéries	16
C. Transfert de matériel génétique entre bactéries	17
II. Principales bactéries pathogènes pour l'homme et pour l'animal	17
A. Les cocci aérobies à Gram positif	17
1. Les staphylocoques	17
2. Les streptocoques	18
3. Les entérocoques	19
B. Les cocci à Gram négatif	20
1. Le gonocoque (<i>N. gonorrhoeae</i>)	20
2. Le méningocoque (<i>N. meningitidis</i>)	20
C. Les bacilles à Gram négatif	20
1. La famille des Entérobactéries	20
a) <i>Escherichia coli</i>	20
b) <i>Salmonella</i>	21
c) <i>Shigella</i>	21
d) <i>Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Yersinia</i>	22

2.	Autres bacilles à Gram négatif	22
a)	Les <i>Pseudomonas</i>	22
b)	Les <i>Campylobacter</i>	23
c)	Les <i>Brucella</i>	23
d)	Les <i>Haemophilus</i>	24
e)	Les <i>Pasteurella</i>	24
f)	Les <i>Bordetella</i>	25
g)	Les <i>Legionella</i>	25
D.	Les bacilles à Gram positif	25
1.	<i>Listeria monocytogenes</i>	25
2.	Les corynébactéries	26
E.	Les mycobactéries	26
1.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	26
2.	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	26
3.	<i>Mycobacterium bovis</i>	26
4.	<i>Mycobacterium avium</i>	27
5.	<i>Mycobacterium leprae</i>	27
F.	Les bactéries anaérobies strictes	27

Partie 2 : Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, les particularités de l'usage chez les animaux et la résistance aux antibiotiques **29**

I.	Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire	30
A.	Mode d'utilisation des antibiotiques en médecine humaine	30
B.	Particularités liées à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, notamment chez l'animal destiné à l'alimentation	30
1.	Utilisation thérapeutique	31
2.	Utilisation zootechnique	32
3.	Détermination des Limites Maximales de Résidus (LMR) et des temps d'attente	33
a)	Définitions	33
b)	Méthode de détermination des LMR	34
c)	Conséquences des LMR	35
d)	Détermination du temps d'attente	35

II. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire, classification selon leur mode d'action	36
A. Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	36
1. Actions sur les premières étapes de la synthèse pariétale	36
a) La fosfomycine	36
b) Les glycopeptides	38
c) La bacitracine	39
2. Actions sur les dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane : les β -lactamines	39
a) Généralités sur les β -lactamines	39
b) Les différentes pénicillines	40
c) Les céphalosporines	44
d) Autres β -lactamines : les carbapénèmes et les monobactams	47
e) Les inhibiteurs de β -lactamases	47
f) Les effets indésirables des β -lactamines	48
B. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique	48
1. Les polymyxines	48
2. La tyrothricine	48
C. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique	49
1. Les inhibiteurs de la sous-unité 50S du ribosome bactérien	49
a) Le groupe MLS : les macrolides, lincosamides et streptogramines	49
b) Les phénicolés	51
c) Les oxazolidinones	52
2. Les inhibiteurs de la sous-unité 30S du ribosome bactérien	52
a) Les tétracyclines	52
b) Les aminosides	53
3. L'acide fusidique et la mupirocine	53
D. Antibiotiques inhibiteurs de l'ADN	54
1. Les quinolones et fluoroquinolones	54
2. Les rifamycines	56
3. Les sulfamides	56
E. Autres antibiotiques	57
1. Les nitro-imidazolés	57
2. Les nitrofuranes	58
3. Les anti-mycobactéries	58
a) Les anti-tuberculeux	58
b) Les anti-lépreux	58

III. Paramètres influençant l'action des antibiotiques	59
A. Les paramètres liés à l'individu et à l'antibiotique	59
1. Influence de différents paramètres sur leur activité <i>in vivo</i>	59
a) Données pharmacologiques et pharmacocinétiques	59
b) Etat immunologique du sujet	60
c) Etat des bactéries à traiter	60
2. L'antibiogramme standard et son utilité [28], [37], [53]	60
3. Les antibiotiques concentration-dépendants et les antibiotiques temps-dépendants	61
a) Les antibiotiques concentration-dépendants	62
b) Les antibiotiques temps-dépendants	62
B. Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques	63
1. Définition de la résistance aux antibiotiques	63
2. Les modes d'acquisition de la résistance	63
a) Acquisition par mutation	63
b) Acquisition d'ADN exogène	63
3. L'origine des gènes de résistance	65
4. Les mécanismes de la résistance bactérienne	66
a) L'inactivation enzymatique	66
b) La perméabilité cellulaire et les pompes à efflux	67
c) L'altération de cible	67
d) Le shunt des voies métaboliques	67
5. Emergence, sélection et diffusion de l'antibiorésistance	68

Partie 3 : Un problème mondial : l'émergence de bactéries multirésistantes ; chiffres et recommandations **70**

I. Un constat alarmant, une préoccupation internationale	71
A. Quelques exemples de bactéries multirésistantes	71
1. Définition de la multirésistance [59]	71
2. Définition d'une zoonose [26]	71
3. Les staphylocoques [17], [54]	72
4. Les pneumocoques [14], [54]	72
5. Les entérocoques [2], [18], [19], [54]	73
6. <i>Salmonella enterica</i> [20], [31], [37], [54]	73
7. Les <i>Campylobacter</i> [10], [33], [54]	74
8. Autres bactéries	74

B.	Les chiffres des antibiotiques	75
C.	La résistance de l'homme à l'animal ?	77
1.	Les craintes	77
2.	Les diverses voies de transmission des gènes de résistance	78
3.	Pathogènes résistants et origine animale	79
II.	Les réactions internationales et l'exemple de la France	80
A.	De nombreuses réunions d'experts	80
B.	Les réseaux de surveillance, en particulier en France	80
C.	La polémique des antibiotiques dans l'alimentation animale	81
III.	Les recommandations nationales et internationales	82
A.	Un usage prudent et raisonné des antibiotiques	82
B.	La surveillance est importante	85
C.	La recherche aussi...	85
<u>Conclusion</u>		87

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de L'U.E.R

Nom - Prénoms : SIX Caroline, Charlotte

Titre de la Thèse :

**L'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et
l'émergence de bactéries multirésistantes :
un problème mondial ?**

Résumé de la Thèse :

À la fin des années 20, Alexander Fleming découvre fortuitement le premier antibiotique (la pénicilline G) suite à la contamination de ses boîtes de Pétri par des *Penicillium*. Parmi les derniers antibiotiques découverts, il faut noter les fluoroquinolones à la fin des années 80, ou encore la famille des oxazolidinones en 1987. Chez l'animal, les molécules sont commercialisées dix ans après leur mise sur le marché pour l'homme.

Longtemps considéré comme un problème hospitalier, le phénomène de résistance émerge peu à peu partout, chez l'homme mais aussi chez l'animal. Les antibiotiques seront-ils un jour inefficaces ?

Pour préserver les molécules actives, les organisations mondiales concernées recommandent : la surveillance des résistances, un meilleur usage des antibiotiques, la formation permanente des acteurs de santé (médecins, vétérinaires, pharmaciens) et l'éducation de la population utilisatrice.

MOTS CLES :

**ANTIBIOTIQUES, BACTERIES, MULTIRESISTANCE, MEDECINE HUMAINE ET
VETERINAIRE, SURVEILLANCE, RECOMMANDATIONS**

JURY

**PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Rolland GASNIER, Vétérinaire
15, rue Julien de la Touche 44470 CARQUEFOU**

Adresse de l'auteur :

**Mlle SIX Caroline
28 boulevard Roger Le Port
56260 LARMOR PLAGE**