

Le microbiote digestif comme source d'antibiotiques.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 4 Octobre 2017

Par Monsieur Guillaume DURAND

Né le 22 juillet 1986 à Caen (14)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Président

Monsieur le Professeur DRANCOURT Michel

Assesseur

Madame le Professeur FENOLLAR Florence

Assesseur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Directeur

Le microbiote digestif comme source d'antibiotiques.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 4 Octobre 2017

Par Monsieur Guillaume DURAND

Né le 22 juillet 1986 à Caen (14)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Président

Monsieur le Professeur DRANCOURT Michel

Assesseur

Madame le Professeur FENOLLAR Florence

Assesseur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTEY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

MM FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

 EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Au Professeur **Didier Raoult**, qui a accepté de diriger mon Master 2 puis ma thèse de Science, pour m'avoir guidé et stimulé tout au long de mon internat,

Au Professeur **Pierre-Edouard Fournier**, pour avoir accepté de présider ce jury, pour m'avoir encadré, pour sa gentillesse,

Au Professeur **Michel Drancourt**, pour avoir accepté de participer à ce jury, pour son énergie et son enthousiasme communicatif, pour son accessibilité de tous les jours,

Au Professeur **Florence Fenollar**, pour avoir accepté de participer à ce jury, pour m'avoir orienté, conseillé et suivi depuis mon premier semestre dans le service,

Au Professeur **Jean-Christophe Lagier**, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour sa gentillesse, sa disponibilité, et ses conseils toujours avisés, un modèle depuis le début,

À **Gregory Dubourg**, le « grand frère », sa disponibilité, son soutien, sa bonne humeur, souvent la première victime de mes blagues improbables, haut les cœurs !

À **Sophie Edouard** et **Manolis Angelakis**, mes encadrants de biologie moléculaire, qui ont eu la patience de me former depuis plus de deux ans, qui rattrapent mes bourdes dans les fiches, à **Carole Cassagne**, pour ses techniques de yoga,

À mes cointernes :

À **Sophie**, le pilier du labo, reine de la colistine, co-interne de longue date qui répond toujours présente pour un café, peut-être comprendras-tu un jour mes blagues (qui sait), et aussi merci pour tous les services que tu m'as rendus,

À **Cléa**, copilote depuis notre passage aux Rickettsies en 2013, toujours à 200 à l'heure, qui publie plus vite que son ombre, heureusement que tu es là pour présenter en staff quand on n'a rien à dire :-)

À la promo actuelle d'internes, **Aurélië**, cointerne motivante qui a toujours le sourire et la patate, **Manu**, efficace et pragmatique, ancien fanfaron en orange, j'espère que j'arriverais à te convaincre que les PCR peuvent aussi être utiles aussi dans les ostéites !

Armel pour *Aphthona flava*, **Robin** pour son hyperprésence, **Christian**, parce que les barbus sont les meilleurs, **Florent** parce que pour une fois je ne suis pas le plus vieil interne, et encore tous les autres,

Mais aussi aux plus anciens :

À **Pauline**, « PBD », première cointerne dans l'équipe de choc en biochimie, qui a réussi à m'apprendre à pipeter (ce n'était pas gagné), pour les bons moments passés, notamment avec **Julien Fromonot**, le défenseur des intérêts des biologistes,

À **Sophie Amrane**, cointerne au temps de la fac puis collègue de culturomics, pour qui l'effet placebo n'a plus aucun secret, **Edouard** parce que « hodor ! », **Antonin** parce qu'on s'est bien marré en hémato, et aussi **Raquel, Shirley, Anne-Ca, P-A** l'équipe de bactério 2013, grâce à vous ce semestre était top,

À la team culturomics, **Niokhor Dione**, dit "président", le pilier de la culturomics, un superhomme qui ne dort jamais et ne prend pas de vacances, à **Seck** « on en est où ? », **Togo** le paisible, **Sory** le rapide, **Khoudia** « tu étais où ? avec qui ? », **Sokhna** et ses micro-colonies impossibles à séquencer, **Marion** et **Elodie** pour leur précieux conseils technique, **Pamela** toujours souriante, **Sara** la travailleuse acharnée, **Descartes** pour ses diagrammes de Venn, et aussi **Isaac, Camille, Bruno, Fred** et ses souches qui n'en finissent jamais, merci pour votre soutien, et la bonne ambiance, c'est un plaisir de pouvoir travailler avec vous. Aux anciens aussi, **Maryam, Perrine, Gaël, ...**, et j'ai une pensée toute particulière pour **Marcel**, un surdoué parti trop vite, tu nous manque,

À la team « biomol », **Donia** toujours souriante et de bonne humeur, **Julie** « Blonde » quand elle rompouine, **Julie** « Brune » parce que « winter is coming », **Steph'** et **Emilie** sans qui la biomol ne tournerait pas, et aussi **Laurence** parce que Maiden ce sont les meilleurs, **Annick** qui répond toujours présente pour aider quand on est bloqué, **Elsa** ma compatriote de galère pour les 16S,

À **Lucie**, toujours de bonne humeur et prête à rendre service,

À **Léa** et **Estelle**, les "nouvelles", voisines de l'open-space, pour votre bonne humeur, vous êtes top !

Aux anciens collègues de Master 2, **Florent**, qui est retourné s'occuper de ses petits patients, **MorDav** le duo magique le plus productif de l'histoire de la culturomics, et aussi **Marion Delord, Carole Eldin, et Erwan**,

À mes compères de Caen, **Ugo, Perlemoine** et sa « perlemoine mobile », **Paul** et ses imitations de nos professeurs, **Sacha** pour le C++, **Gros** et ses coupe-choux, **Arnaud**

mon binôme de TP de biophysique, et aussi **Marc, Marie, Romain**. À **Alban, Axel** nous étions le trio « les trois sels » dès la P1, avec qui j'ai appris la médecine, et pleins d'autres choses,

À **Nico** le copain qui répond toujours présent depuis la 4^{ème}, le spécialiste du barbecue, à **Alex** pour ses leçons de photo et pour les pingouins,

À ma compagne **Clémence**, pour le temps passé à relire et corriger ces pages, pour son soutien infaillible tous les jours, même si je ne te suis pas dans les voies d'escalade, merci d'être entrée dans ma vie et de l'embellir,

À toute ma famille, **Papa**, qui m'a donné goût à la médecine et à qui je dédie cette thèse, **Maman**, qui a toujours cru en moi, mais aussi **Amélie** et **Charles** ainsi que leurs conjoints **Marc et Satomi**, merci pour votre soutien et merci de me rappeler que la famille, c'est le plus important,

À **Quentin, Pierre, Héloïse, Adrien, et Virgile**, qui du haut de leur 8 ans pensent déjà que travailler sur du caca c'est génial !

À **Anne** et **Éric**, pour leur soutien malgré une année éprouvante,

À **Raoul** et **Chachou** mes petites boules de poils,

À mon voisin de l'open-space, parce qu'il renifle encore et toujours,

Et à **tous ceux que j'ai maladroitement oubliés...**

SOMMAIRE

I.	Introduction	1
II.	La résistance aux antibiotiques	2
	1. Définition	2
	2. Résistances aux antibiotiques : prédictions	4
	3. Crainte des bactéries multirésistantes (BMR)	4
	4. Résistances aux antibiotiques : observations	9
	A. Limites liées aux définitions	9
	B. Résistance et pathogénicité	10
	C. Etudes épidémiologiques	11
	5. Les « vieux » antibiotiques	12
III.	L'origine des antibiotiques	15
	1. Les antibiotiques avant l'ère Humaine	15
	2. Historique de la découverte des antibiotiques	16
	A. L'âge d'or	16
	B. Age moderne	21
IV.	Nature des molécules à activité antibiotique	22
V.	Diversité bactérienne du tube digestif et contribution de la culturomics	24
VI.	Les techniques permettant la recherche de bactéries produisant des antibiotiques	27
	1. Approches issues de l'âge d'or	27
	2. Approches issues de la période suivant l'âge d'or	31
	A. Exploitation des molécules connues	31
	B. Synthèse de nouvelles molécules	32
	C. Approche moderne : le “genome mining”	34
VII.	Conclusion	35
	Annexes	42
	Abréviations	48

Le microbiote digestif comme source d'antibiotiques

I. Introduction

La résistance aux antibiotiques est considérée par le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies aux Etats-Unis (CDC), l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ECDC comme un problème mondial majeur de santé publique (1). Bien que son impact ne soit pas connu précisément, l'ECDC estime que la mortalité attribuée aux infections nosocomiales causées par des bactéries multirésistantes oscille entre un tiers et la moitié des cas (2). Les deux axes principaux de lutte contre la résistance bactérienne sont l'utilisation raisonnée des antibiotiques en termes d'indications et de posologies ; et les mesures de prévention tels que l'isolement des patients, et les mesures d'hygiène hospitalière afin de limiter leur dispersion. Par ailleurs, la découverte du dernier antibiotique à large spectre, la daptomycine, date d'il y a plus de 30 ans (3). Dans ce contexte, la découverte de nouvelles molécules antibiotiques apparaît être un enjeu clé.

Le microbiote digestif représente l'ensemble des micro-organismes vivant dans le tractus digestif humain. La caractérisation du répertoire bactérien du microbiote digestif a connu ces dernières années une révolution, grâce à plusieurs avancées technologiques comme notamment la spectrométrie de masse ; qui a transformé l'approche par culture des échantillons poly-microbiens. Cette revue de la littérature propose d'abord une analyse factuelle des données épidémiologiques disponibles concernant la résistance aux antibiotiques, un bref historique de la découverte des antibiotiques, puis un aperçu du panel de techniques utilisées pour mettre en évidence une activité antimicrobienne. Enfin, nous montrerons que le répertoire bactérien du tube digestif est une source potentiellement intéressante de nouveaux antibiotiques.

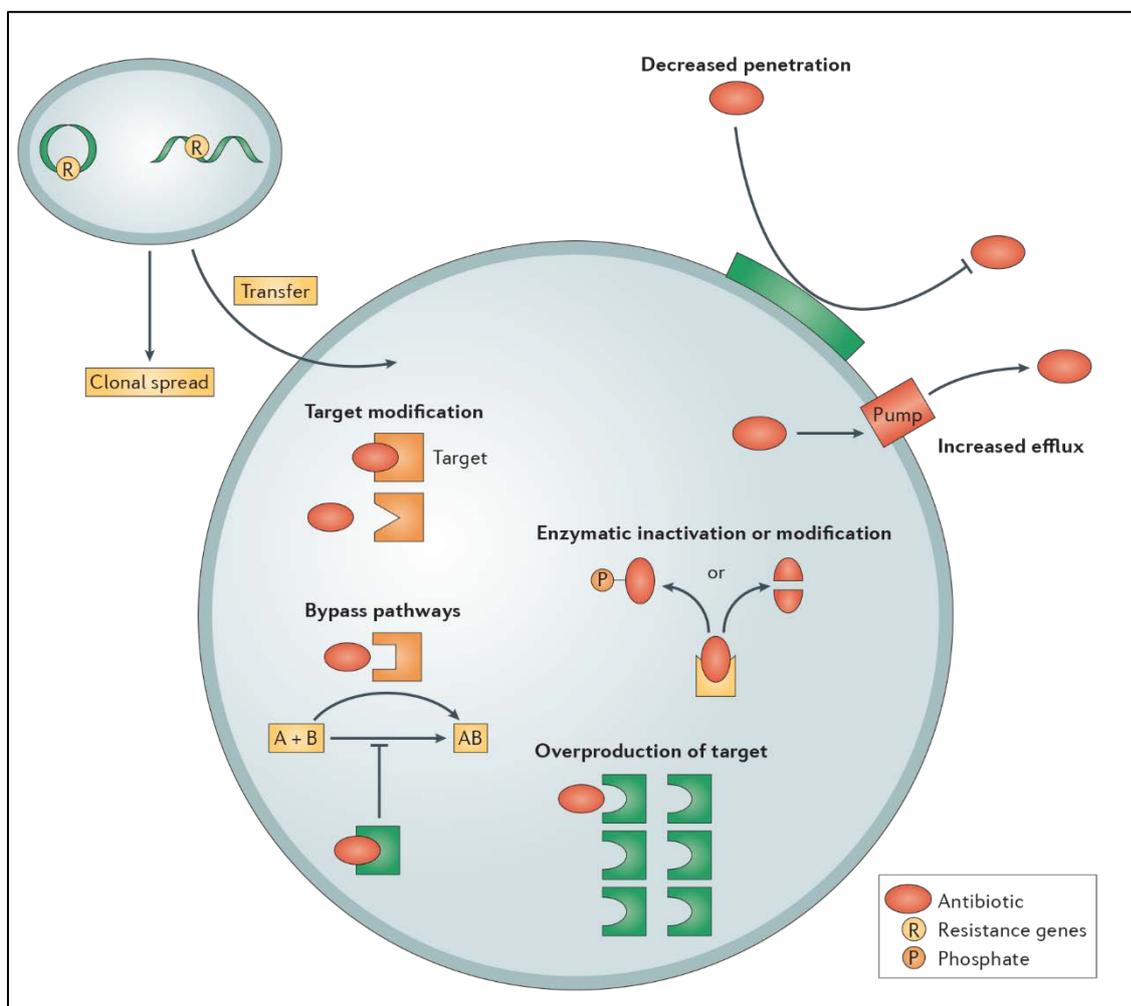
II. La résistance aux antibiotiques

1. Définition

Un antibiotique est une « substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par des bactéries » (Larousse 2017). La résistance à un antibiotique est définie par l'OMS comme étant « la possibilité pour un micro-organisme (bactérie, virus, parasite) de stopper l'activité d'une molécule antimicrobienne (antibiotique, antiviral, antiparasitaire) contre lui-même », et de ce fait « le traitement par cette molécule devient

inefficace, l'infection persiste et il y donc un risque de transmission ». En pratique, la résistance d'une bactérie à un antibiotique devient problématique lorsque que l'antibiotique incriminé est le traitement de référence en réanimation. Les mécanismes de résistance impliqués sont divers et peuvent s'additionner ; les plus fréquents, que sont l'imperméabilisation membranaire (membrane des bactéries Gram négatives par exemple), la modification de l'antibiotique (pénicillinases, carbapénémases) ou de sa cible (mutation *mcr-1* pour la résistance à la colistine par exemple), et les pompes à efflux (par exemple chez *Pseudomonas aeruginosa*), sont illustrés dans la figure 1.

Figure 1. Principaux mécanismes connus de résistance et de tolérance aux antibiotiques.



Reproduit de Lewis K *et al.*, Nature Reviews Drug Discovery 2013

2. Résistances aux antibiotiques : prédictions

Malgré la crainte récente concernant la résistance aux antibiotiques, la fin de l'ère antibiotique avait déjà été annoncées dès les 1970, quand les résistances de *Serratia marcescens* ont émergées (4). Aux Etats Unis, le CDC estime qu'il y a chaque année près de 23 000 morts liés à la résistance aux antibiotiques (5). Sur la base de modèles mathématiques, certains auteurs publient des prédictions de mortalité liée à la résistance aux antibiotiques à plus ou moins long terme. Ainsi, en 2015 l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) prédisait un million de mort en 2025 en Europe à cause de la résistance aux antibiotiques (6). Un autre rapport, commandé par le premier ministre du Royaume-Uni en 2014 prédisait près de 10 millions de morts à cause de la résistance aux antibiotiques en 2050 (7). L'effervescence générée par ces prédictions atteint également la sphère politique. En mars 2017, l' Organisation des Nations Unies (ONU) annonçait la création d'un groupe mondial afin de coordonner les recherches sur la résistance aux antibiotiques (8). De plus, la recherche de nouvelles molécules antibiotiques figure désormais dans les objectifs du millénaire établis par l'OMS. Tous ces éléments font de la résistance aux antibiotiques un enjeu majeur de santé publique.

3. Crainte des bactéries multirésistantes (BMR)

La crainte des bactéries multirésistantes est en fait principalement focalisée sur neuf espèces : six sont regroupées sous l'acronyme anglais « ESKAPE » (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), auxquelles s'ajoutent *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycobacterium tuberculosis*.

Tableau 1. Classement des urgences en termes de santé publique liées à la résistance aux antibiotiques, selon le CDC. Le degré « urgent » nécessite une action « rapide et agressive », le degré « sérieux » correspond à des problèmes de résistance qui ont le potentiel de se généraliser et devenir « urgents », enfin le degré « inquiétant » concerne des résistances rares actuellement mais qui nécessitent d'être surveillées.

Degrés d'urgence selon le CDC	Bactéries et résistance	Mortalité selon le CDC
Urgent	<i>Clostridium difficile</i>	14 000
Urgent	<i>Enterobacteriaceae</i> résistantes aux carbapénèmes	600
Urgent	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Sérieux	<i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant	500
Sérieux	<i>Campylobacter</i> spp.	120
Sérieux	<i>Candida</i> spp. résistant au fluconazole	220
Sérieux	<i>Enterobacteriaceae</i> productrices de Bêta-lactamase à Spectre étendue (BLSE)	1 700
Sérieux	Entérocoques résistants à la vancomycine	1 300
Sérieux	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant	440
Sérieux	<i>Salmonella typhi</i> et non typhi multirésistantes	
Sérieux	<i>Shigella</i> multirésistance	40
Sérieux	<i>Staphylococcus</i> résistant à la méticilline	11 285
Sérieux	<i>Streptococcus pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline	7 000

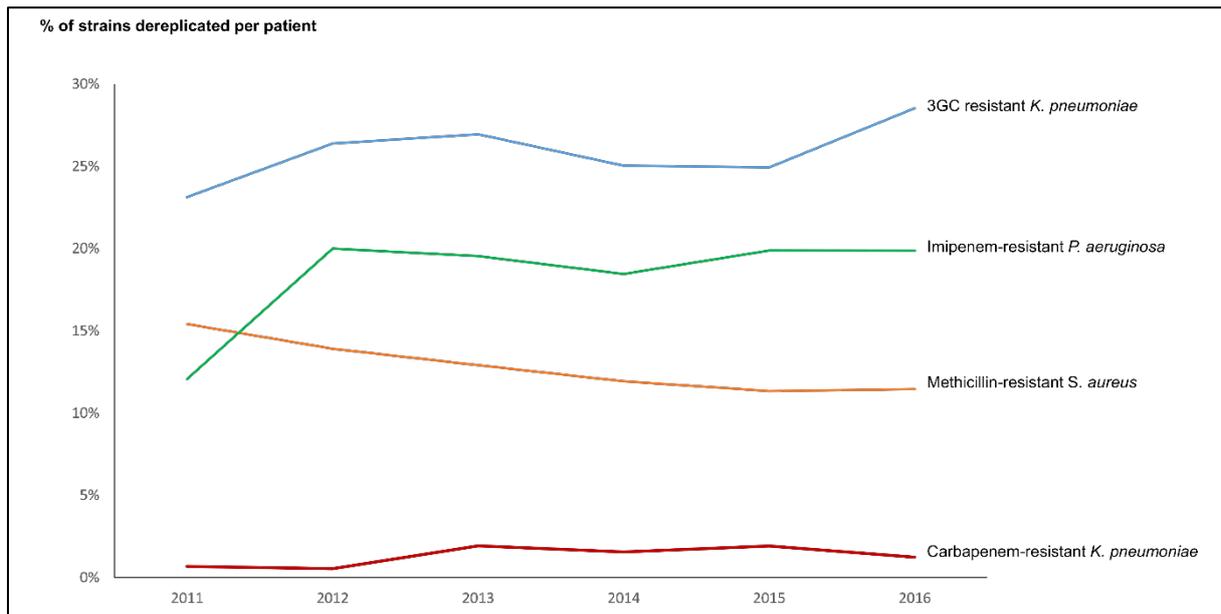
Tableau 1. Suite

Degrés d'urgence selon le CDC	Bactéries et résistance	Mortalité selon le CDC
Inquiétant	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine	
Inquiétant	<i>Streptococcus pyogenes</i> résistant à l'érythromycine	160
Inquiétant	<i>Streptococcus agalactiae</i> résistant à la clindamycine	440

Le CDC a listé les 18 espèces bactériennes posant le plus de problème en termes de résistance (Tableau 1). Parmi celles-ci, les *Enterobacteriaceae* productrices de carbapénémases figurent en tête avec les infections à *Clostridium difficile* (9). Cette dernière est une bactérie naturellement multirésistante qui se retrouve sélectionnée chez les patients porteurs au niveau digestif en cas de prise d'antibiotiques. La prise d'antibiotiques à large spectre d'action engendre un déséquilibre de la flore digestive avec la multiplication des bactéries résistantes. La colite à *C. difficile* touche majoritairement des patients âgés présentant des comorbidités (10). Cette bactérie a en effet été responsables d'épidémies, avec le ribotype 27 d'abord, puis récemment avec le ribotype 78, dont la mortalité a atteint 31.2% (11).

Les mécanismes de résistance étroitement surveillés chez les *Enterobacteriaceae* sont les carbapénémases de type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC), la New Delhi Metallo-bêta-lactamase-1 (NDM-1), l'oxacillinase 48 (OXA-48), la résistante à la colistine codée par le gène *mcr-1*, et les carbapénémases de type VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase). En France, l'inquiétude concerne plutôt les infections liées aux soins à bactéries Gram négatives résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G). Ainsi, à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM), nous observons une augmentation régulière des cas de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux C3G (Figure 2) depuis plus de 6 ans (12).

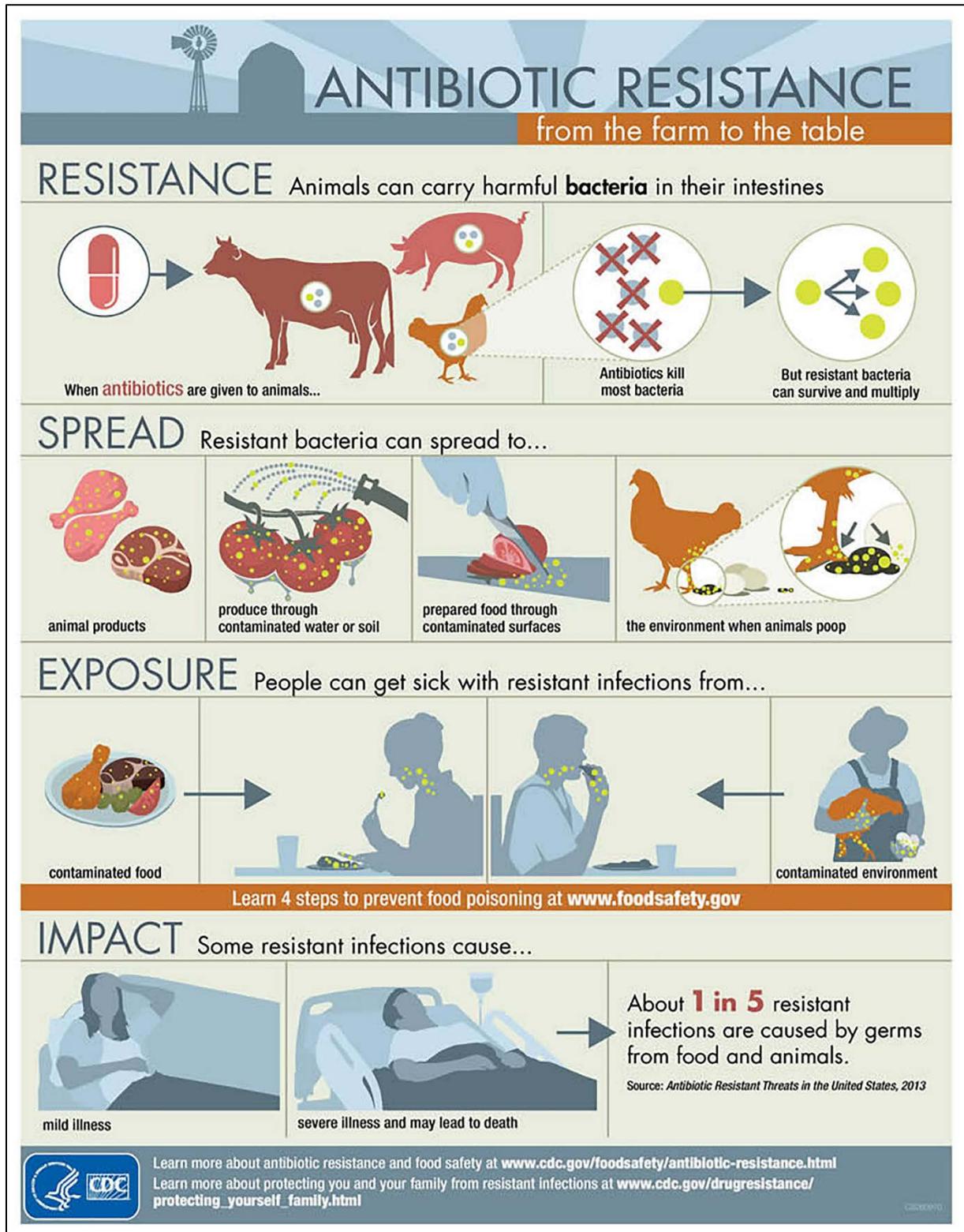
Figure 2. Suivi annuel de quatre phénotypes de résistance à l'AP-HM.



Reproduit de Dubourg G *et al.*, IJAA 2017

La sphère médicale n'est pas le seul pourvoyeur de bactéries résistantes. Le CDC estime que plus de 400 000 personnes aux Etats-Unis sont victimes chaque année d'infections bactériennes d'origine alimentaire (13), et il semblerait qu'une part importante des bactéries concernées par la résistance aux antibiotiques soient issues de l'agriculture. En effet, l'utilisation massive d'antibiotiques à large spectre sur les animaux destinés à la consommation humaine est incriminée dans le développement des résistances aux antibiotiques des bactéries pathogènes pour l'homme (Figure 3) (14). En 2016, l'European Medicines Agency (EMA) publiait un rapport préconisant la réduction de 65% de l'utilisation de la colistine, l'un des cinq antibiotiques les plus utilisés chez l'animal, en médecine vétérinaire en Europe (15).

Figure 3. Résistance aux antibiotiques dans l'élevage et contamination à l'homme selon le CDC.



Reproduit du site interne du CDC (https://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_food-supply.html)

4. Résistances aux antibiotiques : observations

A. Limites liées aux définitions

Le profil de sensibilité ou de résistance d'une espèce bactérienne à un antibiotique est basé sur la détermination *in vitro* de la concentration minimale inhibant la croissance bactérienne (CMI). Les antibiogrammes réalisés en routine consistent à ensemercer des géloses et à déposer des disques d'antibiotiques. Après incubation, la mesure du diamètre d'inhibition de croissance bactérienne permet d'estimer la CMI, grâce aux tables d'interprétation fournies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Ces tables fournissent également une interprétation permettant de catégoriser la bactérie étudiée comme sensible, intermédiaire ou résistante à l'antibiotique testé. La définition des valeurs seuils de CMI pour chaque catégorie est donc un point clé. Les CMI ont un sens clinique puisqu'elles sont en fait basées sur la mesure *in vivo* de la concentration sérique ou rachidienne de l'antibiotique après son administration. Cependant il n'y a pas de consensus international à propos des doses administrées pour déterminer ces valeurs seuils, ce qui explique les différences observées entre les recommandations européennes et américaines. Ainsi, ces critères de définition de sensibilité ou de résistance, ne sont pas standardisés, pouvant entraîner des définitions erronées de résistance. Par exemple, une étude sur 4 377 enfants de moins de 5 ans hospitalisés entre 2011 et 2015 en Inde, publiée dans *Lancet Infectious Diseases* en 2017 rapportait que 8% de souches de *Streptococcus pneumoniae* présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline et 1% des souches étaient résistantes *in vitro* à la pénicilline. Pourtant, il est largement décrit que *Streptococcus pneumoniae* est toujours sensible aux β -lactamines, étant donné qu'aucune β -lactamase provenant de cette bactérie n'a jamais été isolée (16,17). En outre, cette étude ne rapporte aucune surmortalité observée chez les patients infectés avec les souches résistantes ou de sensibilité diminuée.

Les définitions de multi- (MDR), de extrêmement- (eXtensively Drug Resistance, XDR) et pan-résistance (Pan Drug Resistant, PDR) nécessitent d'être éclaircies. On parle de MDR en cas d'atteinte d'au moins trois classes d'antibiotiques, de XDR quand toutes les classes antibiotiques sont touchées mais que subsistent des molécules actives, et de PDR quand aucun antibiotique n'est actif. Les classes d'antibiotiques utilisées dans ces définitions dépendent des bactéries (Annexe 1). Les définitions de MDR, XDR et PDR concernant *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2. Critères de définitions des résistances MDR, XDR et PDR.

Bactérie	MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories (Annexe 1)	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories mais ≥ 1 antibiotique reste sensible dans ≥ 1 catégories (Annexe 1)	
<i>Enterococcus</i> spp.	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories (Annexe 2)	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories mais ≥ 1 antibiotique reste sensible dans ≥ 1 catégories (Annexe 2)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories (Annexe 3)	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories mais ≥ 1 antibiotique reste sensible dans ≥ 1 catégories (Annexe 3)	Résistance à tous les antibiotiques de toutes les catégories
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories (Annexe 4)	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories mais ≥ 1 antibiotique reste sensible dans ≥ 1 catégories (Annexe 4)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories (Annexe 5)	Résistance à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 catégories mais ≥ 1 antibiotique reste sensible dans ≥ 1 catégories (Annexe 5)	

Reproduit de Magiorakos *et al.*, CMI 2011

Bien que le terme de pan-résistance suggère fortement une résistance à tous les antibiotiques existants, il est en réalité défini comme étant une résistance à tous les antibiotiques testés par antibiogramme, c'est-à-dire ceux disponible sur le marché, et non contre les antibiotiques existant dans notre patrimoine de molécules (18). En outre, aucun consensus n'existe pour les autres bactéries que celles citées précédemment. Par exemple, *Mycobacterium tuberculosis* est considéré comme MDR en cas de résistance à deux principaux antituberculeux, l'isoniazide et à la rifampicine, et devient XDR en cas de résistance supplémentaire aux fluoroquinolones et à l'amikacine ou à la capreomycine ou à la kanamycine (19). De plus, ces définitions sont exclusivement microbiologiques, et non clinique. Enfin, la multi-, extensive- et pan- résistance est un phénomène courant pour certaines bactéries, comme par exemple *Acinetobacter baumannii*, les Mycobactéries et certaines *Enterobacteriaceae* (20).

B. Résistance et pathogénicité

Il est intéressant de constater que résistance et pathogénicité ne sont pas liées, et même sont parfois inversement proportionnelles. En effet, les bactéries les plus meurtrières encore aujourd'hui sont souvent peu résistantes aux antibiotiques (21). Par exemple, *Streptococcus*

pneumoniae a tué en France en 2013, 8 390 personnes par pneumopathie et 69 par méningite (tout âge confondu) (22). Pour autant, les cas publiés d'impasse thérapeutique liées aux résistances d'une espèce bactérienne sont très rares (12). En analysant rétrospectivement sur 10 ans la sensibilité aux antibiotiques de 11 espèces bactériennes d'intérêt en pathologie humaine (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*) isolées chez des patients hospitalisés à l'APHM. Abat C *et al.* ont trouvé seulement 37 bactéries XDR sur 27 681 analysées. Parmi les patients porteurs de bactéries XDR, quatre sont décédés dans le mois suivant l'isolement de la bactérie. Cependant, le lien entre la bactérie multirésistante et le décès n'est pas évident car tous les patients étaient en réanimation pour de lourdes pathologies (Accident Vasculaire Cérébral hémorragique, choc septique, endocardite, et une détresse respiratoire). Ainsi, l'étude de mortalité à un mois de ces patients n'a pas permis d'établir un lien de causalité avec le phénotype résistant des bactéries. (23).

C. Etudes épidémiologiques

L'institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infections (IHU), basé à Marseille, a développé quatre systèmes de surveillance épidémiologiques en temps réel : Epidemiological surveillance and alert based on microbiological data (EPIMIC), BALYSES (Bacterial real-time laboratory-based surveillance system), Marseille antibiotic resistance surveillance system (MARSS) et Provence Alpes Côte d'Azur Surveillance (PACASurVE), permettant une analyse en temps réel des données transmises par l'ensemble des acteurs de ce réseau concernant les maladies infectieuses, et en particulier les cas de résistances aux antibiotiques (24–26).

Ce système a mis en évidence une diminution de l'incidence des cas d'infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), passant ainsi de 27.4% en 2010 à 12.8% en 2015. Ce phénomène est également observé par l'ESCMID à l'échelle européenne, mais reste sans explications à ce jour (27). En revanche, le nombre de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes et de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème, isolées chez des patients hospitalisés est resté stable depuis 2011. Par contre, les souches de *Klebsiella pneumoniae* résistants aux C3G ont vu leur incidence augmenter, comme généralement en France les *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE (28). Cependant, aucune surmortalité liée à une impasse thérapeutique impliquant une bactérie multirésistante n'a été observée dans notre laboratoire. Au final il n'y a donc pas d'augmentation globale de la

résistance aux antibiotiques mais plutôt une évolution de l'écosystème : certaines résistances augmentent alors que d'autres diminuent, sans qu'on en comprenne réellement les raisons.

En 2014, l'OMS a publié une méta-analyse d'une revue de 221 publications sur la résistance aux antibiotiques (29). Or, comme l'ont démontré Dubourg *et al.* les auteurs ont repris des conclusions basées uniquement sur des modèles mathématiques de prédiction, car aucune de ces études ne s'intéressaient réellement aux vraies impasses thérapeutiques liées à des bactéries multi-résistantes (12). Finalement, les prédictions alarmantes annoncées par l'OMS ne semblent pas confirmées par les observations. La mortalité globale par maladies infectieuses ne cesse diminuer, comme l'a rapporté le « Global Burden » publié par The Lancet en 2016, passant de 10.7 millions de morts en 2005 à 8.6 million en 2015 (30).

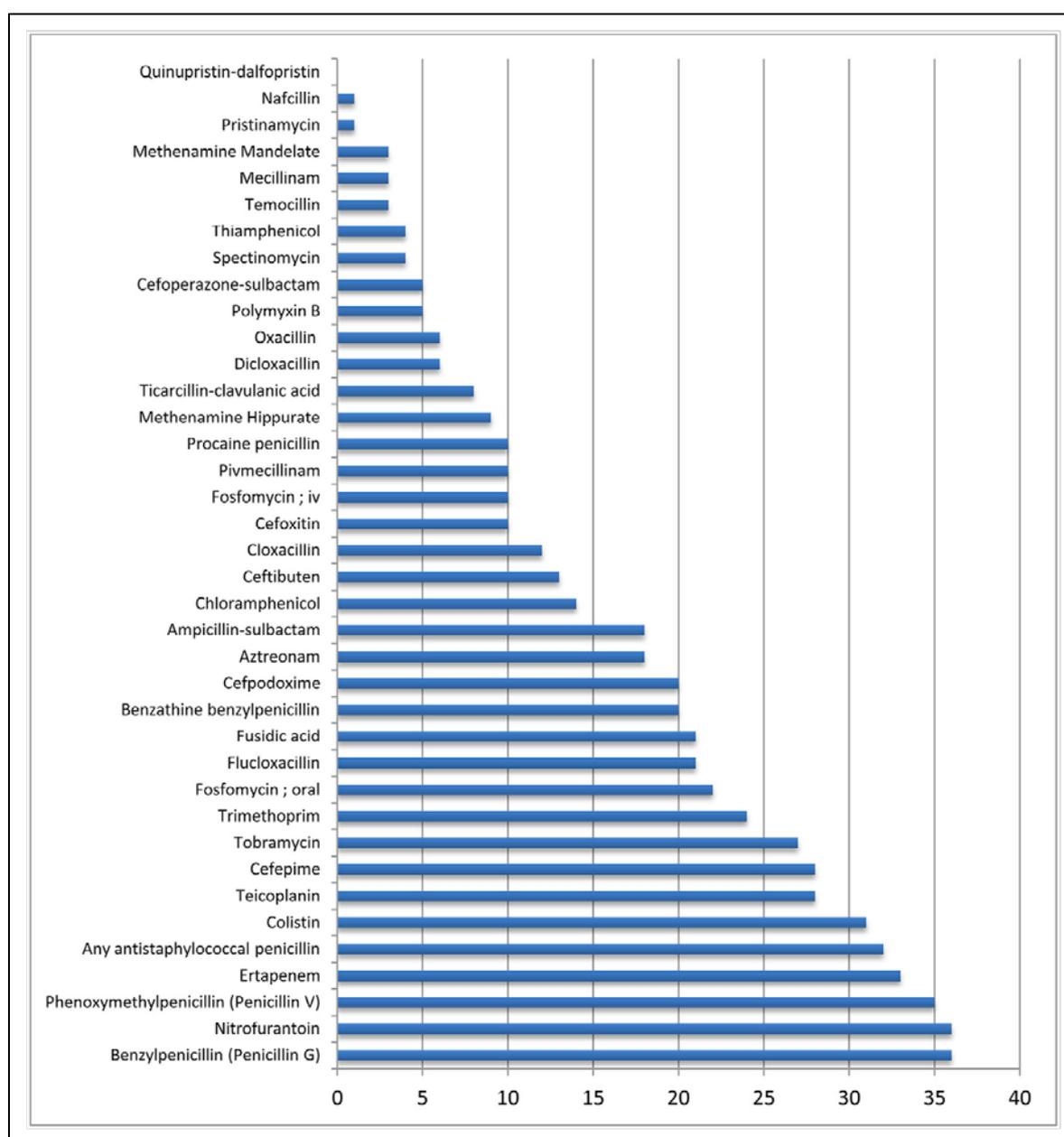
5. Les « vieux » antibiotiques

Certains antibiotiques ne sont plus commercialisés actuellement, souvent car leurs effets indésirables les rendent moins inférieurs à des molécules plus récentes mieux tolérées, et faute de rendement économique. Brouqui *et al.* ont rapporté en 2013 un cas de tuberculose pulmonaire de souche Beijing résistante à tous les antibiotiques utilisés en première et deuxième intention. Une sensibilité *in vitro* a toutefois été observée pour la minocycline, la clofazimine et le sulfaméthoxazole, des molécules utilisées dans le traitement de la lèpre. La patiente a ainsi été traitée avec succès par minocycline, sulfadiazine et clofazimine (31,32). Dans cet exemple, le recours à de « vieux » antibiotiques, heureusement encore commercialisés, comme les antilépreux, a permis de traiter avec succès un patient atteint d'une souche de tuberculose classée XDR sur la base de son profil de résistance aux antituberculeux classique. De plus, il a été montré que la clofazimine, en plus de son activité contre les souches XDR de *M. tuberculosis*, permettait une réduction de la durée de traitement (33). A l'occasion d'une épidémie à Marseille d'*Enterobacteriaceae* présentant le gène OXA-48 de résistance aux carbapénèmes, Dubourg *et al.* ont testé la sensibilité de 52 bactéries Gram négatives multirésistantes (Multi-Drug Resistance, MDR) aux antibiotiques contre plusieurs « vieux » antibiotiques. La colistine, la tigécycline et la minocycline étaient les antibiotiques les plus efficaces, avec respectivement 78.8%, 63.5% et 61.5% de sensibilité *in vitro*. De plus, 75% des souches testées OXA-48 étaient sensibles à la fosfomycine (34).

Un rapport de surveillance récent sur la disponibilité des antibiotiques conduite par le groupe d'étude sur les antibiotiques de l'ESCMID a montré que la disponibilité de 36 antibiotiques dans 39 pays (USA, Canada, Europe et Australie) avait diminué en 2017 par

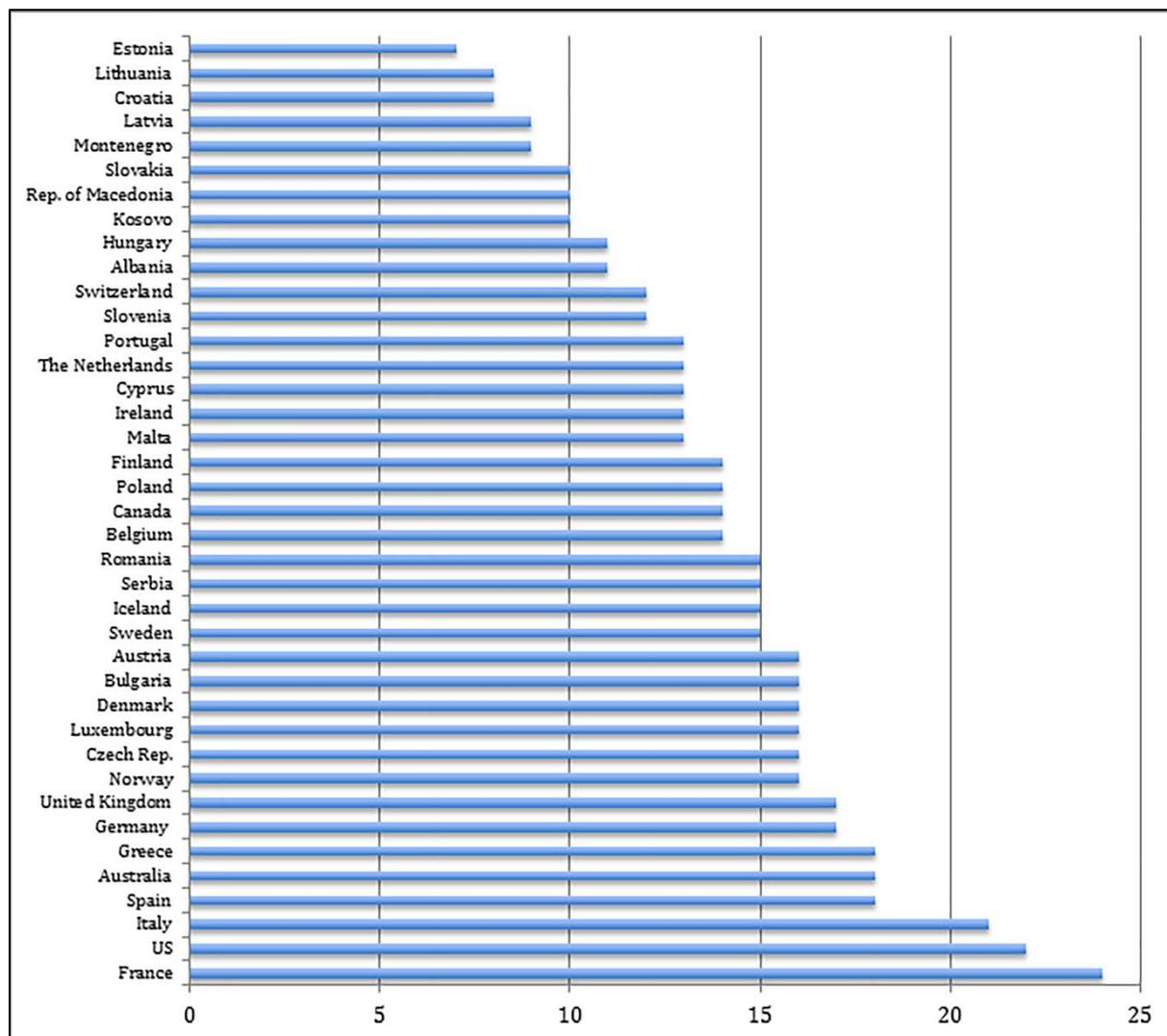
rapport à la précédente étude conduite en 2011. En effet, dans 17 pays le nombre d'antibiotiques commercialisés a diminué avec en outre de fortes disparités entre les pays (seulement 7 antibiotiques disponibles en Estonie par exemple). Les molécules les plus disponibles sont les pénicillines G et V, la nitrofurantoïne et l'ertapénème (Figure 4). A l'inverse les moins disponibles sont la quinupristin-dalfopristin, la pristinamycine, et le nafcilline. La France possède le panel le plus complet, avec 24 antibiotiques sur 36 disponibles (Figure 5). Les formulations galéniques intra-veineuses de fosfomycine et de chloramphénicol étaient disponibles dans moins de la moitié des pays. Le facteur économique était la principale cause du non renouvellement de ces antibiotiques (35).

Figure 4. Disponibilité de 36 antibiotiques dans 39 pays (Europe, Canada, USA, Australie).



Reproduit de Pulcini C *et al.* IJAA 2017

Figure 5. Nombre d'antibiotiques disponibles dans 39 pays (Europe, Canada, USA et Australie).



Reproduit de Pulcini C *et al.* IJAA 2017

En conclusion, les définitions de résistance aux antibiotiques dépendent du panel de molécules testées, et donc disponibles sur le marché. Face aux bactéries multirésistantes, d'anciennes molécules, de moins en moins disponibles, sont pourtant toujours efficaces. La réinsertion de ces « vieux antibiotiques » en clinique, ainsi que l'utilisation pertinente d'antibiotiques classiquement administrés pour d'autres indications sont des réponses possibles face à l'émergence de la résistance aux antibiotiques.

III. L'origine des antibiotiques

1. Les antibiotiques avant l'ère Humaine

La majorité des antibiotiques utilisés aujourd'hui en clinique sont des composés naturellement produit par des micro-organismes, en particulier les bactéries de la famille des *Actinomycetes* (36). En effet, la moitié des molécules utilisées actuellement sont issues de bactéries du genre *Streptomyces*. Dans les écosystèmes complexes présentant un grand nombre de microbes et des ressources limitées, les bactéries sont en compétition les unes contre les autres pour l'utilisation des ressources disponibles, à l'image de la théorie de la Reine Rouge, hypothèse qui propose l'existence d'une « course à l'armement » entre espèces co-évoluant (37). Cette forte compétition les conduit à développer en parallèle des composés toxiques pour les bactéries concurrentes, et des moyens de résister à ces composés, afin d'éviter une auto-toxicité. Ainsi, la présence de gènes de résistance à une molécule antibiotique est le reflet de la présence de gènes de production de la molécule antibiotique en question.

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il a été montré que la résistance aux antibiotiques n'est probablement pas liée à l'activité humaine et qu'elle existait bien avant l'émergence des premiers *Homo sapiens*. En effet, de nombreuses études rapportent la présence de gènes de résistance à des familles d'antibiotiques utilisées actuellement, dans des échantillons archéologiques antérieurs à l'apparition de l'homme. Par exemple, Marshall *et al.* ont trouvé en 1998 chez deux espèces bactériennes isolées dans le sol, *Streptomyces toyocaensis* et *Amycolatopsis orientalis*, la présence de gènes orthologues, c'est-à-dire ayant une origine commune aux gènes *vanH*, *vanA* et *vanX*, qui confèrent une résistance aux glycopeptides chez *Enterococcus faecium* (38). Par ailleurs, en testant la sensibilité à 26 antibiotiques de 93 souches bactériennes cultivées à partir de prélèvements de la grotte Lechuguilla (Nouveau Mexique) dont l'âge est estimé à près de 4 millions d'années, Bhullar *et al.* ont ainsi trouvé que 70% des espèces Gram positive et 65% des espèces Gram négatives étaient résistantes contre 3 à 4 classes d'antibiotiques. En outre, trois souches de *Streptomyces* étaient résistants à la daptomycine (39). En 2011, D'Costa *et al.* ont trouvé des gènes de résistance aux β -lactamines, aux tétracycline et aux glycopeptides dans du permafrost daté de 30 000 ans (40). Plus récemment, Lugli *et al.* ont trouvé des gènes de résistance aux β -lactamines et aux glycopeptides dans le tube digestif de la momie Ötzi, datée de 5 300 ans (41). De plus, les gènes codant la synthèse d'oxacillinase, qui confèrent la résistance à un large panel d'antibiotiques, ont été daté a plusieurs millions d'années (42). Enfin d'autres auteurs ont trouvé dans

l'environnement des gènes orthologues d'opérons également retrouvés dans des échantillons de patients malades (43). Au total, la large observation dans des échantillons anciens de gènes de résistance orthologues à ceux retrouvés en pratique clinique aujourd'hui suggère qu'il y aurait un réservoir environnemental de gènes de résistances, le resistome, conséquence de la production naturelle de molécules antibiotiques par les micro-organismes vivant dans l'environnement.

2. Historique de la découverte des antibiotiques

A. L'âge d'or

Les antibiotiques sont utilisés depuis bien longtemps avant l'avènement de la médecine « moderne ». Dès l'Égypte Antique, on avait remarqué les effets dans le traitement des blessures et brûlures du pain sur lequel des champignons filamenteux poussaient (44). Au Moyen âge, des guérisseurs en Chine et en Grèce utilisaient des pâtes moisies pour traiter diverses affections. Au 19^{ème} siècle, Louis Pasteur avait remarqué que certaines bactéries pouvaient en inhiber d'autres. Ainsi il écrit avec son collègue Jules François Joubert le 16 juillet 1877 à l'Académie des Sciences :

« Lorsque l'on sème en même temps que la bactérie charbonneuse « un organisme aérobie », par exemple une des bactéries communes, la bactérie charbonneuse ne se développe pas ou très peu et elle périt entièrement après un temps plus ou moins long... Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique. »

En 1889, le médecin et mycologue Jean Paul Vuillemin, après avoir observé lui aussi des phénomènes d'antagonismes bactériens, élabore le terme d'*antibiose* définissant toute relation biologique dans laquelle « un être vivant en détruit un autre pour assurer sa propre existence ». Il est considéré à ce jour comme l'inventeur du concept d'antibiotique. En 1897 le médecin Ernest Duchesne intitule ses travaux de thèse « *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes* ». Il avait remarqué l'inhibition exercée notamment par *Paenicillium glaucum* sur diverses bactéries, dont *Escherichia coli*. En 1927, Papacostas et Gaté publient « *Les associations microbiennes* » dans lequel ils référencent les associations bactériennes inhibitrices connues alors (45). D'autres encore découvrent au début du XX^e siècle l'activité antibiotique de substances de synthèse. Ainsi, en étudiant les effets des dérivés de l'arsenic, Paul Ehrlich découvre en 1909 un composé organo-arsenié actif contre *Treponema pallidum*,

agent de la syphilis, jusqu'alors un fléau traité difficilement par des sels de mercure et de l'iodure de potassium. Cette molécule, nommée arsphénamine et commercialisée dès 1911 sous le nom de Salvarsan[®] puis amélioré par voie de synthèse pour donner le Mapharsen[®] sera le traitement de référence de la Syphilis durant la première moitié du XXe siècle.

Le Docteur Français René Dubos, travaillant à l'Université Rockefeller de New York découvre en 1930 l'action spécifique d'une enzyme bactérienne qui décompose spécifiquement le PSP III de la capsule de *Streptococcus pneumoniae*. Grâce à cette découverte, R. Dubos montre qu'il est possible de guérir des souris de péritonites à pneumocoque (46). Dix ans plus tard, il isole de *Bacillus brevis* un oligopeptide ayant une activité à large spectre sur les bactéries à Gram positives : la gramicidine. Malheureusement, la gramicidine présenta par la suite une toxicité trop importante, incompatible avec une administration intra-veineuse pour le traitement des infections systémiques. Elle sera néanmoins utilisée sous forme de pommade pendant la seconde guerre mondiale.

En 1908, le chimiste Paul Gelmo synthétise le sulphanilamide, mais son effet antibiotique n'est découvert que 22 ans plus tard, par Gerhard Domagk dans ses recherches systématiques d'un effet antimicrobien des molécules utilisées en teinturerie, et qui sera récompensé d'un Prix Nobel en 1939 (47). Ce premier antibiotique a ainsi été vendu sous la dénomination commerciale Protonsil[®] dès 1935 et faisait également parti du kit infirmier des « G.I. » américains durant la seconde guerre mondiale (3)..

L'accident le plus connu dans l'histoire des antibiotiques reste la découverte de la pénicilline en 1928 par le docteur Alexander Fleming pour lequel il obtiendra un Prix Nobel en 1945. Alors qu'il revient de congés, il découvre que les géloses sur lesquelles poussaient des colonies de *Staphylococcus aureus* sont contaminées par un champignon filamenteux. Il observe alors qu'au contact du champignon, la croissance du *Staphylococcus aureus* est inhibée. (48). Il arrivera ensuite à isoler la molécule active de *Penicillium notatum*, la pénicilline. Ce n'est seulement en 1940 que Howard Florey et Ernst Chain (Prix Nobel 1945) parviendront à produire en quantité industrielle cet antibiotique, notamment grâce à *Penicillium chrysogenum*, qui produit près de 200 fois plus de pénicilline que *Penicillium notatum* (49).

L'âge d'or de l'isolation et de la caractérisation à grande échelle des molécules à activité antibiotique commence réellement avec les travaux de Selman Waksman en 1940, inspirés de son ancien élève René Dubos, et pour lesquels il obtiendra le prix Nobel de médecine en 1952. Il est en effet le premier à rechercher une activité antimicrobienne de façon systématique à partir

d'un grand nombre de bactéries cultivées depuis des échantillons de terre, essentiellement appartenant au genre *Streptomyces*. Il développe ainsi un ensemble de techniques et de stratégies, connues sous le nom de « plateforme Waksman ». Grâce à son invention il découvre un grand nombre de molécules majeures, comme par exemple l'actinomycine (isolée de *Streptomyces* spp.), la streptomycine (isolé de *Streptomyces griseus*), la néomycine (isolée de *Streptomyces fradiae*), la fumigacine (isolée de *Aspergillus fumigatus*), la clavacine (isolée de *Aspergillus clavatus*) ou encore la candidine (50,51). L'actinomycine et la néomycine sont encore utilisées aujourd'hui en pratique clinique, respectivement comme agent anticancéreux et comme antibiotique topique en ophtalmologie. Bien que moins utilisée aujourd'hui, la streptomycine fût la première molécule active découverte contre *Mycobacterium tuberculosis*, révolutionnant le traitement de la tuberculose pulmonaire (52). La streptomycine est en outre l'un des rares antibiotiques actifs sur les souches actuelles de tuberculose multi-résistantes. L'industrie pharmaceutique s'est largement inspirée des travaux de Waksman et de sa plateforme, permettant ainsi la découverte de toutes les grandes classes de molécules antibiotiques utilisés actuellement (Tableau 3).

1 **Tableau 3.** Historique des principaux antibiotiques utilisés actuellement en médecine humaine.

Famille	Classe	Antibiotique	Année de découverte	Introduction sur le marché	Premières résistances	Micro-organisme producteur	Analogues	Synthèse	Auteur (reference)
β-lactamines	Pénicilline	Pénicilline	1928	1938	1942	<i>Penicillium notatum</i> ,		NRPS	Alexander Fleming,
						<i>Penicillium</i>			Howard Florey, Ernst
	Céphalosporine	1948	1964			<i>chrysoenum</i>			Chain (49)
						<i>Cephalosporium acremonium</i>		NRPS	Giuseppe Brotzu
Carbapénème	Carbapénème	Imipénème	1976	1986		<i>Streptomyces cattleya</i>	Ertapenème,	NRPS	Frederick M. Kahan (53)
						<i>Chromobacterium violaceum</i>	Doripenème		
	Monobactam	1981	1987					NRPS	J. Scott Wells (54)
Aminoglycosides	Streptomycine	Streptomycine	1943	1946	1946	<i>Streptomyces griseus</i>		Aminoglycoside	Albert Schatz & Selman Waksman (55)
	Neomycine	1949	1954			<i>Streptomyces fradiae</i>		Aminoglycoside	Selman Waksman (56)
	Gentamicine	1963	1982			<i>Micromonospora purpurea</i>		Aminoglycoside	Marvin J. Weinstein (57)
Chloramphenicols	Chloramphenicol		1946	1948	1950	<i>Streptomyces venezuelae</i>		Voie du shikimate	David Gottlieb (58)
Tétracyclines	Chlortétracycline		1948	1952	1950	<i>Streptomyces aureofaciens</i> ,	Tigecycline	PKS	Benjamin Minge Duggar (59)
						<i>Streptomyces rimosus</i>			

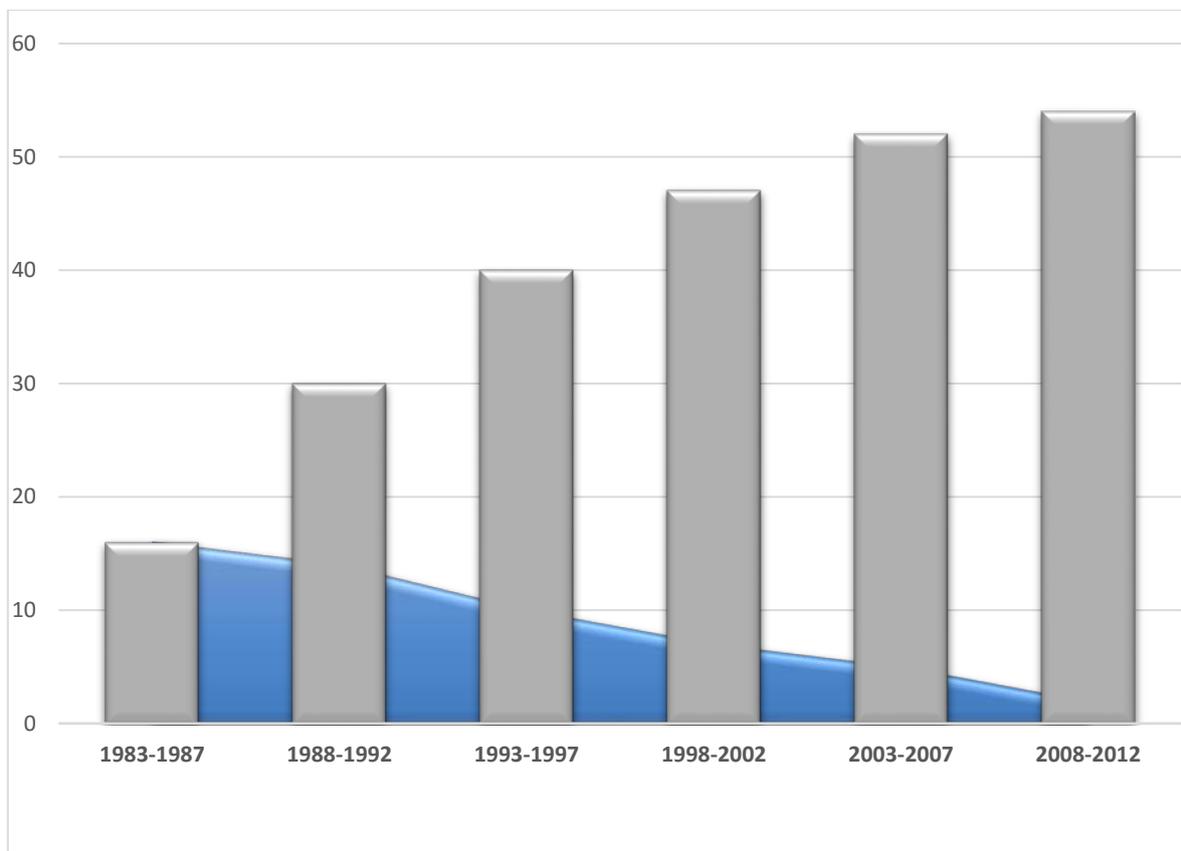
Tableau 3. Suite

Macrolides	Erythromycine	1948	1951	1955	<i>Streptomyces</i>	Telithromycine	PKS	Abelardo Aguilar & J. M. McGuire
Glycopeptides	Fidaxomicine	1975	2011	1977	<i>erythreus</i>			McGuire
	Vancomycine	1953	1958	1960	<i>Streptomyces orientalis</i>	Dalbavancine, Oritavancine, Telavancine	NRPS	E. C. Kornfield (60,61)
Streptogramines	Streptogramine B	1953	1998	1964	<i>Streptomyces graminofaciens</i>		NRPS	J. Charney, A.A. Tytell (62)
Rifamycines	Rifampicine	1957	1958	1962	<i>Streptomyces mediterranei</i>		Hybrid NRPS- PKS	G. Beretta, P. Margalith (63)
Quinolones	Fluoroquinolones	1961	1968	1968		Delafloxacine, Nemonoxacine	Synthèse <i>in vitro</i>	G. Leshner (64)
Lipopeptides	Daptomycine	1986	2003	1987	<i>Streptomyces roseosporus</i>		NRPS	G. M. Eliopoulos, R. C. Jr Moellering (65).
Oxazolidinone	Linezolid	1987	2000	2001		Radezolid, Tedizolide	NRPS	K. L. Leach, P. F. Miller (66)
Polypeptides	Polymyxine B	1947	1959		<i>Paenibacillus polymyxa</i>		NRPS	P. G. Stansly, H. J. White (67)
	Fosfomycine	1969	1989		<i>Streptomyces fradiae</i>		BGC	D. Hendlin, S. Mochales (68)
Stéroïde	Acide fusidique	1962	1983		<i>Fusidium coccineum</i>		Terpène	W. O. Godtfredsen, L. Tybring (69)

B. Age moderne

Après 30 ans de découvertes prolifiques, de moins en moins de nouveaux antibiotiques furent trouvés. Devant le déclin de la recherche d'activité antimicrobienne à partir de bactéries et champignons via la plateforme Waksman, l'industrie s'est tournée vers de nouvelles approches, comme la synthèse *de novo* de molécules actives, basées sur la connaissance des mécanismes d'action des molécules déjà connues. Malgré de grands efforts avec cette approche, seulement une famille de molécules large spectre a été trouvée : les quinolones dans les années 1960 (70).

Figure 6. Nombre de nouvelles molécules antibiotiques approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) par tranches de 5 ans en bleu, et nombre cumulé en gris.



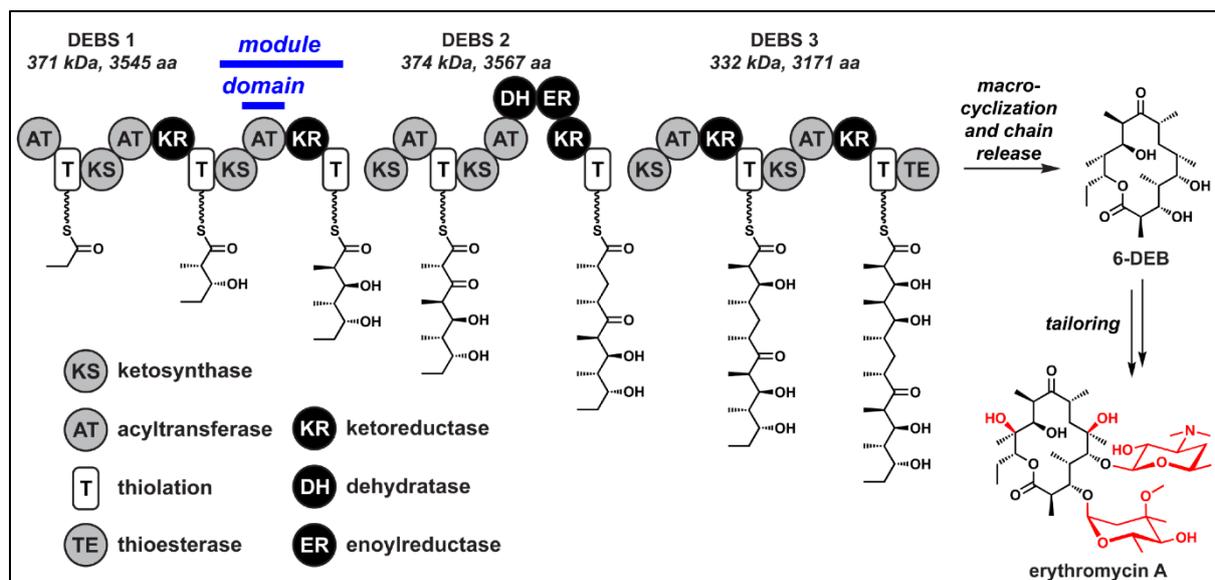
Adapté de Spellberg B *et al.*, IDSA Public Policy, CID 2011 (71)

L'industrie s'est ensuite également intéressée à la modification et à l'amélioration de molécules connues. Par exemple, le linezolid et la daptomycine, découvertes respectivement en 1955 et 1986, n'ont été commercialisées qu'en 2003 et 2001 (3). L'industrie pharmaceutique s'est ensuite peu à peu désengagée de ce champs de recherche, pour différentes raisons (3). La première est économique : un traitement antibiotique est prescrit la plupart du temps pour une durée courte, ce qui est moins rentable que les traitements des maladies chroniques. De plus, l'émergence de résistances réduit plus ou moins vite la durée de vie commerciale de ces molécules. Ainsi, alors qu'il y avait plus de 30 laboratoires investissant dans la recherche d'antibiotiques dans les années 1980, il n'en reste plus que cinq en 2015 (72). En conclusion, la plupart des molécules antibiotiques actuellement disponibles ont été isolées à partir de micro-organismes durant l'âge d'or, entre 1940 et 1970 (Figure 6).

IV. Nature des molécules à activité antibiotique

Comme nous l'avons vu, la plupart des molécules à activité antibiotique, comme également certains anticancéreux, sont des produits naturels, c'est-à-dire naturellement synthétisés par des micro-organismes. Ces produits naturels sont des molécules non nécessaires à la survie des microbes, mais qui leur procurent un avantage évolutif : on parle de « métabolites secondaires » (MS) (73). Les antibiotiques sont métabolites secondaires le plus souvent de nature peptidique, parfois aminoglycosidique. Leur synthèse peut être via la voie ribosomale ou non. Il y a deux types de MS produits par voie non ribosomale : les « non-ribosomal peptides » (NRP) et les polyketides (PK). Tous deux sont synthétisés par des complexes multi-enzymatiques codés par des clusters de gène : les « non-ribosomale peptides synthetase » (NRPS) et les « polyketides synthetase » (PKS). Ces complexes sont organisés en modules, chacun contenant plusieurs domaines. Les NRPS utilisent comme substrat des acides aminés, et l'élongation est réalisée par liaison peptidique. Les PKS utilisent comme substrat l'acyl-coenzyme A, et les monomères sont assemblés via une réaction de condensation de Claisen. Par exemple, l'érythromycine synthase est composée de trois enzymes présentant sept modules, pour un total de 28 domaines, organisé comme une chaîne d'assemblage (Figure 7) (74).

Figure 7. Structure du complexe enzymatique de biosynthèse de l'erythromycine.



Reproduit de Walsh CT *et al.*, J Am Chem Soc 2010

Cette organisation avec plusieurs domaines, utilisant plusieurs types de monomères comme substrat, permet la production d'un grand nombre de produit différent, expliquant la grande diversité de ces molécules. En effet plus de 23 000 PN ont ainsi été caractérisés depuis les années 1950 (73). Par exemple, la pénicilline, les céphalosporines, la daptomycine, la polymyxine, la teicoplanine sont des NRPS ; les tétracyclines, et la rifampicine sont des PKS (Tableau 3).

Les peptides antimicrobiens (PA) produits par les bactéries sont des exemples de produits naturels synthétisés par la voie ribosomale. Parmi les PA, les bactériocines sont des petits peptides produits notamment par des bactéries probiotiques. Les probiotiques sont des bactéries commensales qui, lorsqu'elles sont administrées en quantité adéquates, confèrent un bénéfice en terme de santé pour l'hôte (75). Les bactériocines sont largement utilisés dans l'industrie alimentaire comme conservateurs, dans l'agriculture et en médecine vétérinaire (76). Les bactériocines ne sont habituellement pas considérées comme des antibiotiques du fait de leur voie de synthèse à part, de leur spectre d'action large, et de la nécessité de les concentrer pour obtenir un effet inhibiteur. Les bactériocines sont réparties en deux groupes : les peptides modifiés après la traduction (classe I) et ceux qui ne sont plus modifiés ou qui sont cycliques (classe II). Les bactériocines de classe I sont actives contre les bactéries Gram positifs,

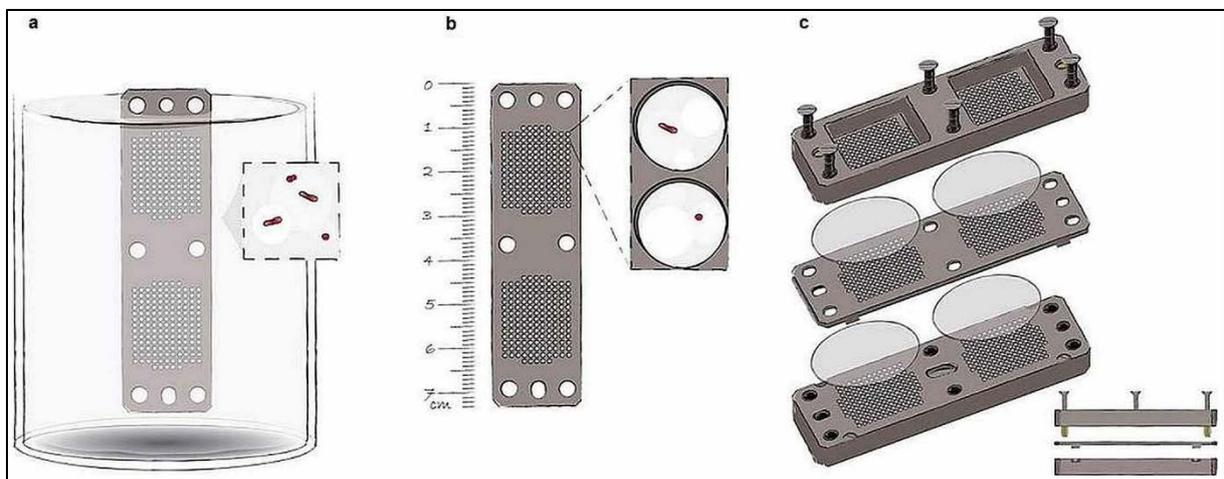
notamment les SARM, *Enterococcus* résistant à la vancomycine, ou encore *Clostridium difficile*. Un sous-groupe de bactériocines de classe I, appelé lantibiotiques, sont largement utilisés dans l'industrie agro-alimentaire. Par exemple, la nisine est une bactériocine utilisée comme conservateur alimentaire qui présente une activité contre les bactéries à Gram positive comme *Listeria monocytogenes*, les SARM ou encore *Streptococcus pneumoniae* (77). Les thiopeptides sont un autre exemple d'application des bactériocines de classe I, comme le thiostrepton utilisé en médecine vétérinaire, ou encore la nosiheptide, un thiopeptide produit par *Streptomyces actuosus*, utilisé comme additif alimentaire. Le principal avantage des bactériocines est leur faible toxicité, leur action plus ou moins large spectre selon, et la facilité de les synthétiser en comparaison avec les NRP (78). Malgré ces avantages, aucune bactériocine n'est actuellement utilisée en santé humaine comme antibiotique (79). En dehors des produits naturels issus de micro-organismes, des molécules à activité antibiotiques ont été isolés de diverses sources, comme les plantes, les phages ou encore des invertébrés comme les insectes (78,80). En conclusion, la majorité des antibiotiques utilisés en santé humaine sont des produits naturels issus de bactéries ou de champignons.

V. Diversité bactérienne du tube digestif et contribution de la culturomics

Comme nous l'avons vu précédemment, les antibiotiques actuels sont issus de micro-organismes vivant dans l'environnement, le sol et la poussière en particulier. En effet, on estime que la poussière est un écosystème complexe dans lequel vit un microbiote contenant plus de dix mille bactéries par gramme. Le microbiote associé au tube digestif humain représente un autre microbiote d'intérêt dans la recherche de molécules antibiotiques. En effet, on estime qu'il contient jusqu'à 10^{11} bactéries par gramme de matière fécale, impliquant des prokaryotes, des virus, des champignons et des parasites dont l'équilibre est primordiale pour la santé de l'hôte (81,82). Malgré certaines limitations, les analyses métagénomiques du microbiote digestif ont permis d'apporter un nouveau regard sur cet écosystème au cours de la dernière décennie, notamment sur la présence de nombreux micro-organismes n'ayant encore jamais été cultivés faute de conditions adéquates en laboratoire. C'est ce constat qui a amené les micro-environmentalistes à inventer en 2002 le principe de chambre de diffusion. Il s'agit d'un compartiment de culture isolé dont l'une des parois est composée d'une membrane permettant aux molécules seules de diffuser. Un échantillon de l'environnement, suffisamment dilué pour n'obtenir qu'une colonie par compartiment, est placé dans la chambre. Elle est ensuite replacée

dans l'environnement d'où est issu l'échantillon initial. Cette technique permet de multiplier les bactéries isolées dans chaque compartiment afin d'obtenir des colonies (83). Cette approche a connu un grand succès. En effet, Loose *et al.* ont ainsi obtenu un taux de récupération de 50% en utilisant la chambre de diffusion multi-canaux iChip[®] sur des prélèvements de poussière, contre 1% en boîte de Petri classique (Figure 8). Il a de plus pu isoler à partir de la bactérie *Eleftheria terrae* un nouvel antibiotique nommé teixobactine, qui présente notamment une activité contre *Staphylococcus aureus*. Cet antibiotique est actuellement en cours d'évaluation.

Figure 8. Exemple de chambre de diffusion multi-canaux.

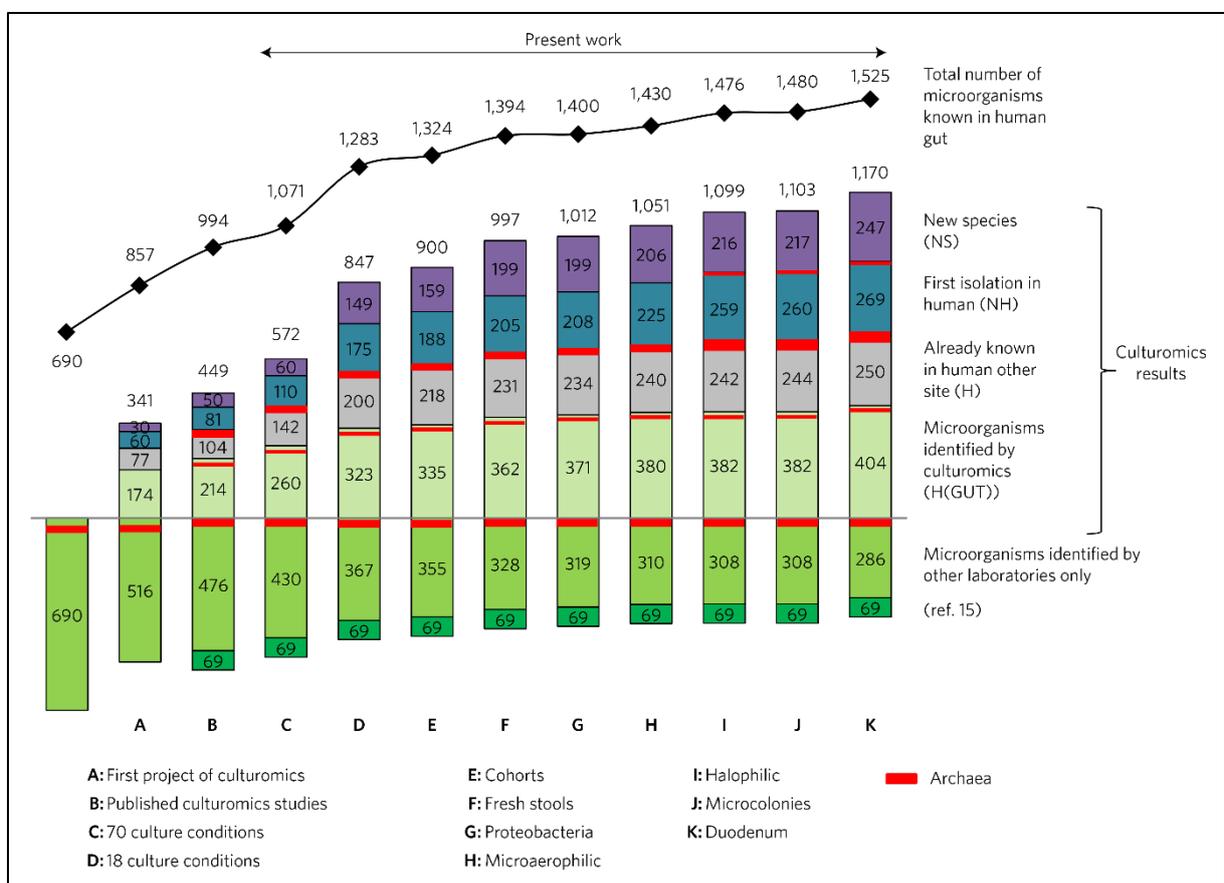


Reproduit de Losee LL *et al.*, Nature 2015

Les données issues de métagénomique ont montré que le microbiote digestif possède également une grande diversité, avec plus de 80% d'espèces non cultivées (84). L'imitation du principe de la chambre de diffusion, à savoir la culture dans des conditions les plus proches possibles de l'environnement étudié, a amené à la mise au point d'une nouvelle stratégie de culture appelée culturomics. Cela consiste en l'utilisation parallèle de diverses conditions de culture (atmosphères, nutriments) à partir d'un seul prélèvement. L'utilisation de jus de rumen a ainsi permis de se rapprocher au mieux de l'environnement naturel du tube digestif. Cette approche a connu un grand succès, amenant à la renaissance de la culture dans l'étude du microbiote digestif (85). Lagier *et al.* ont ainsi montré que la culturomics présentait une complémentarité avec la métagénomique : 36% des espèces bactériennes étaient retrouvées par culturomics, et 69% par métagénomique, mais seulement 5% des espèces étaient retrouvées

par les deux approches (86). L'étude du microbiote digestif par culturomics a ainsi permis d'accroître considérablement ce répertoire, avec près de 1 170 espèces bactériennes isolées avec les techniques de culturomics. De plus, 247 nouvelles espèces bactériennes ont été découvertes (Figure 9) (87). La connaissance du microbiote digestif a donc connu ces dernières années une amélioration sans précédents, et représente donc aujourd'hui une source potentielle de bactéries productrices de métabolites secondaires (88).

Figure 9. Contribution de la culturomics dans la description du microbiote digestif (bactéries et archées).



Reproduit de Lagier JC *et al.*, Nature Microbiology 2016

VI. Les techniques permettant la recherche de bactéries produisant des antibiotiques

1. Approches issues de l'âge d'or

A l'exception de la découverte accidentelle du Dr Fleming, les molécules antibiotiques de notre patrimoine ont été trouvées par un rigoureux travail de screening des micro-organismes de l'environnement, en particulier via la plateforme Waksman. Toutes les méthodes utilisées ont pour point commun la mise en évidence d'un antagonisme entre deux micro-organismes. Ces techniques de cultures, même celles utilisées encore aujourd'hui, ont été décrites par Waksman dès 1947 dans son livre « *Microbial antagonisms and antibiotic substances* » (89). Le principe est le suivant : faire pousser une bactérie ou un champignon en contact étroit avec une population microbienne ou une espèce isolée. La première étape de la stratégie Waksman consiste en un screening en utilisant une gélose « bactérienne », gélose contenant une espèce bactérienne vivante, sur laquelle est ensemencé un prélèvement environnemental polymicrobien. Après incubation, des zones d'inhibition apparaissent autour des colonies présentant une activité (un antagonisme). Ces colonies sont repiquées, isolées, et testées à nouveau dans un deuxième temps. Cette deuxième étape est une étape de confirmation basée sur la coculture de l'espèce antagoniste avec des espèces isolées spécifiques, en milieu solide ou liquide.

Parmi les techniques utilisées (Tableau 4), l'une des plus populaires est le « cross streaking », ou stries croisées (Figure 10). La première strie consiste à déposer par un trait d'ensemencement sur la gélose l'espèce supposée produire un agent anti-microbien. Après un temps d'incubation suffisant pour permettre la croissance de la bactérie et la production des métabolites secondaires, on pratique perpendiculairement un second trait d'ensemencement pour déposer la seconde bactérie qui sert ici à tester l'activité antimicrobienne de l'espèce précédemment déposée. Finalement, après une seconde incubation, une zone d'inhibition apparaît en cas d'antagonisme au point d'intersection des stries des deux bactéries. (90).

Figure 10. Inhibition de la pousse de *Corynebacterium pseudodiphthericum* (strie verticale) par *Pseudomonas aeruginosa* (strie horizontale) par technique des stries croisées.

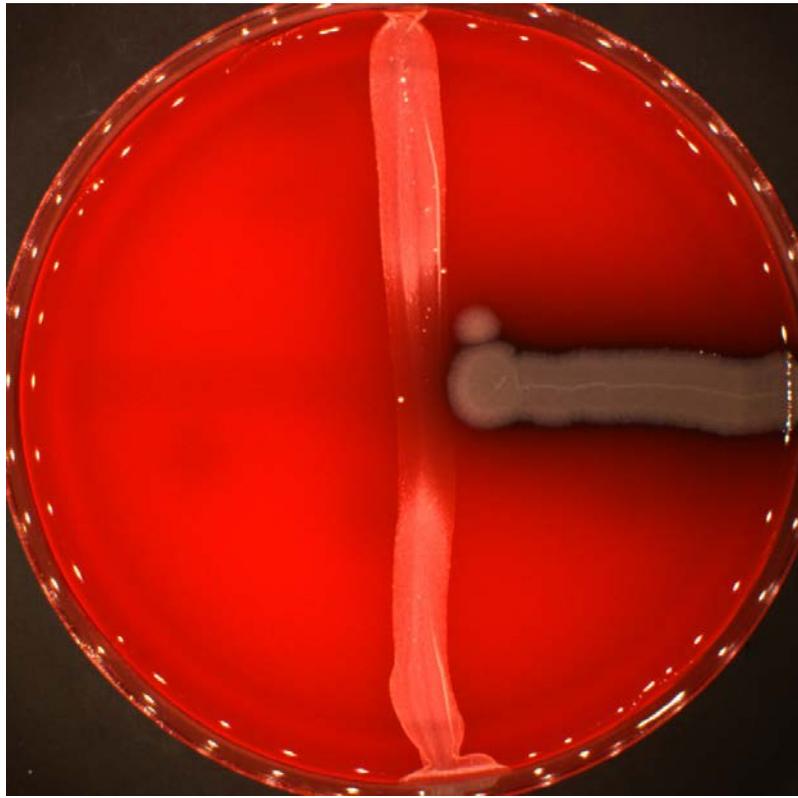


Tableau 4. Principales techniques de culture permettant la mise en évidence d’une inhibition de croissance bactérienne par un autre micro-organisme.

Méthodes de culture en milieu liquide	Références
Coculture simultanée	Waksman, 1947 (89)
Culture de l’antagoniste puis coculture de la bactérie à tester	Waksman, 1947 (89)
Culture de la bactérie à tester puis coculture avec l’antagoniste	Waksman, 1947 (89)

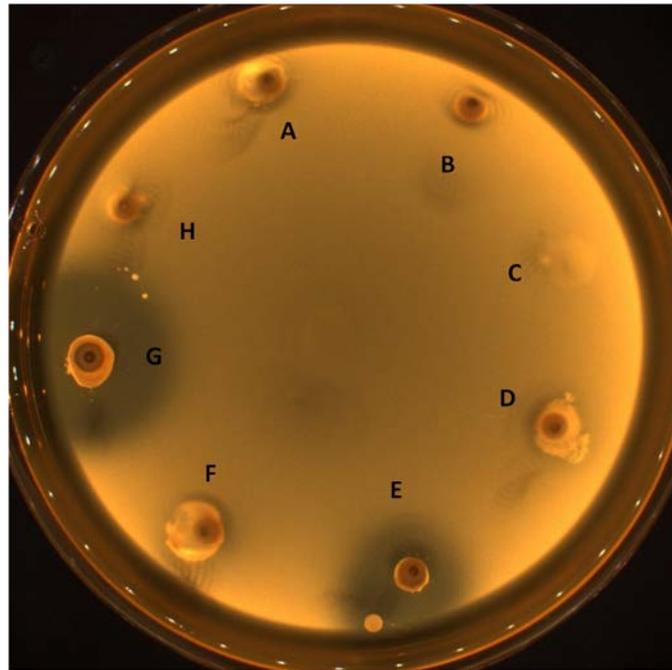
Tableau 4. Suite

Méthodes de culture en milieu liquide	Références
Culture de la bactérie à tester en présence d'un surnageant de culture de l'antagoniste	Waksman, 1947 (89)
Coculture de l'antagoniste et de la bactérie à tester par un filtre de Chamberland	Waksman, 1947 (89)
Méthodes de culture en milieu solide	
Coculture simultanée :	Waksman, 1947 (89)
• Méthode des "cross streaks"	
• Méthode de la "gélose bactérienne" : une gélose contenant l'antagoniste est inoculée en surface avec la bactérie à tester	
Culture de la bactérie test sur une double gélose : une moitié est une gélose bactérienne contenant l'antagoniste, l'autre est une gélose stérile spot-on-the-lawn	Waksman, 1947 (89) Waksman, 1947 (89)

Une autre technique de culture largement utilisée est le spot-on-the-lawn. Cela consiste à déposer un petit volume d'un inoculât liquide de la bactérie supposée produire un antimicrobien sur une gélose sur laquelle un tapis de la bactérie à tester est préalablement inoculé. Après incubation, une zone d'inhibition est visible autour du dépôt de l'inoculât liquide. Cette méthode simple a prouvé son efficacité en tant que stratégie de screening, mais sa limite principale est le risque important de contamination de la gélose lors du dépôt. Des variantes ont donc été développées pour limiter ce problème, comme par exemple le dépôt non plus d'un volume liquide de bactérie, mais d'un cylindre de gélose sur laquelle la bactérie d'intérêt a été préalablement cultivée (91). Pour cela, les deux bactéries sont ensemencées en tapis sur deux géloses respectives. Après incubation, un cylindre est prélevé à l'emporte-pièce dans les deux géloses, celui contenant la bactérie supposée produire un agent antimicrobien est ensuite greffé à la place du cylindre vide dans la gélose de la bactérie à tester. Finalement, après

incubation, un diamètre d'inhibition de la bactérie testée apparaît autour du cylindre de gélose « greffé » en cas de production d'une molécule antagoniste (Figure 11).

Figure 11. Activité de 8 souches de *Lactobacillus* sur *Escherichia coli* (inoculé en tapis) par la technique de la greffe de gélose.



A : *Lactobacillus acidophilus*, B : *Lactobacillus fermentum*, C : *Lactobacillus gasseri*,
D : *Lactobacillus plantarum*, E : *Lactobacillus ingluviei*, F : *Lactobacillus rhamnosus*, G :
Lactobacillus reuteri, H : *Lactobacillus sekei*

Reproduit de Dubourg G *et al.*, IJAA 2015

D'autres améliorations ont été apportées pour augmenter la sensibilité de cette méthode, comme par exemple en utilisant des conditions de croissance stressantes pour stimuler la production d'agents antibactériens. Entre autres, Zipperer *et al.* ont isolé une souche de *Staphylococcus lugdunensis* produisant une molécule ayant un effet antagoniste sur la croissance de *Staphylococcus aureus*. Cette molécule appelée lugdunine n'est produite par la bactérie que dans des conditions de culture particulières, c'est à dire dépourvues en fer, que les auteurs ont créé artificiellement grâce à un chélateur du fer. Les auteurs avaient en effet observé

par métabolomique que la cavité nasale, l'environnement naturel de *S. lugdunensis*, présente un déficit en fer (92,93).

Toutes les techniques de cultures citées précédemment sont des cultures sur milieu solide, et supposent donc que la molécule antibiotique recherchée soit capable de diffuser suffisamment dans la gélose. La seconde limite importante est la difficulté de cocultiver deux espèces ayant des conditions de croissance opposées, comme par exemple une espèce aérobie stricte avec une espèce intolérante strictement à l'oxygène.

Une approche pour se soustraire à ces limites est la technique en milieu liquide. Parmi elles, des techniques intéressantes datant également des années 1940 utilisent des cocultures en milieu liquide séparée par une membrane filtrante de porosité définie de manière à laisser diffuser les molécules entre les deux compartiments mais pas les bactéries. Ainsi, si l'espèce présente dans l'un des compartiments sécrète une molécule inhibitrice, qui par diffusion va influencer l'espèce placée dans l'autre compartiment, on pourra mettre en évidence une inhibition de croissance des bactéries par des techniques comme la spectroscopie, la coloration vitale, ou encore la numération bactérienne.

Une autre approche dérivée consiste à utiliser les surnageants de culture des bactéries. Ainsi on récupère le surnageant de culture de l'espèce supposée produire une molécule antibactérienne, qu'on dépose à différentes concentrations sur une autre espèce bactérienne en culture. Après incubation, on évalue l'inhibition de croissance de la bactérie par le surnageant de culture. (Tableau 4). Cette approche intéressante permet d'une part de cultiver chaque bactérie en respectant les conditions qui lui sont propres et d'autre part d'augmenter la quantité de surnageant déposée pour améliorer la sensibilité du test.

Cette approche permet également de tester l'influence de facteurs confondants, comme par exemple les variations de pH induites par la croissance de certaines espèces. Toutes ces approches de culture, résumées dans le tableau 4, ont été largement utilisées par l'industrie pharmaceutique jusqu'aux années 1970, puis les découvertes se sont raréfiées, menant à l'abandon de ces techniques de recherche d'inhibition de croissance microbienne (3).

2. Approches issues de la période suivant l'âge d'or

A. Exploitation des molécules connues

Les techniques de culture précédemment décrites ont ainsi été abandonnées au profit d'approches plus simple et moins coûteuses, comme la modification des molécules existantes, afin de diminuer leur toxicité ou de contourner le développement de résistance. Ainsi, de nouvelles « générations » d'antibiotiques ont été commercialisées. Par exemple, l'acide nalidixique fut la première quinolone découverte (1974), l'ajout d'un atome de Fluor sur la structure de base des quinolones améliore la pénétrance cellulaire de ces antibiotiques, appelés fluoroquinolones (1986) qui restent encore aujourd'hui le traitement de référence de nombreuses infections.

De la même manière, de nombreux dérivés de la pénicilline ont vu le jour. L'âge d'or a permis la découverte de nombreuses molécules présentant une activité antibactérienne, mais finalement peu d'entre elles ont obtenu en l'état une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'optimisation des molécules non commercialisées restait donc à explorer. (72). Par exemple, la daptomycine n'a été commercialisée qu'en 2003 alors que la classe dont elle fait partie, les lipopeptides, ont été découverts en 1986. De même, le linezolid, un composé entièrement de synthèse est apparu sur le marché en 2000 alors que l'on connaît l'action antibiotique de cette molécule, synthétisée pour la première fois en 1955, depuis les années 1970. La colistine, molécule découverte dans les années 1950 mais dont l'utilisation était limitée en raison de sa toxicité est aujourd'hui l'un des derniers antibiotiques utilisables et actifs en cas d'infection à bactérie à Gram négative multirésistante. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, des molécules développées initialement pour d'autres indications, pouvaient présenter une activité antibiotique. Nous avons cité l'exemple des anti-lépreux, actifs contre la tuberculose. Ainsi récemment, Zhou N *et al*, ont montré l'efficacité d'un agent antibactérien, la teicoplanine, vis-à-vis des virus Ebola, MERS et SARS. Ce glycopeptide présenterait des propriétés antivirales, bloquant l'entrée du virus dans les cellules, mais aussi sa réplication et transcription (94).

B. Synthèse de nouvelles molécules

Une autre approche qui s'est largement développée après l'âge d'or est la synthèse *de novo* de molécules. Le principe, appelé « rational drug design » est de synthétiser empiriquement des molécules ayant pour cible des éléments précis du métabolisme bactérien, grâce aux connaissances apportées par les antibiotiques déjà connus. L'industrie pharmaceutique utilise les règles de Lipinski permettant de sélectionner les molécules les plus adéquates pour être absorbées par les cellules eukaryotes, et distribuées dans l'organisme, puis

métabolisée et éliminées sans générer de toxicité pour l'hôte (Tableau 4) (3). Ces règles ont été largement utilisées dans la recherche d'antibiotiques, bien que n'étant pas tout à fait adaptées. Malgré plus de dix millions de nouvelles molécules très peu de molécules actives ont été finalement commercialisées. En effet, les règles de Lipinski s'intéresse à la diffusion de molécules à travers la membrane des cellules eucaryotes, or dans le cas des antibiotiques, c'est la diffusion à travers la membrane procaryote des bactéries qui est primordiale (50). De plus, les antibiotiques sont utilisés généralement avec des concentrations sériques deux à trois fois supérieures à celles des médicaments usuels, ce qui entraîne un écart aux règles de Lipinski pour toxicité. Enfin, cette approche ne prend pas en compte les prodrogues qui ne sont métabolisées en composé secondaire actif qu'une fois à l'intérieur de la bactérie la molécule de prodrogue n'a donc pas de cible en tant que telle et est par conséquent là encore éliminée par les règles de Lipinski. Les exemples de molécules ainsi découvertes sont rares : isoniazide, pyrazinamide, éthionamide, et ethambutol (95). Les règles de sélection des candidats moléculaires à tester à partir des banques de données contenant des millions de molécules est donc le facteur limitant de cette approche. Il faudrait donc tester directement *in vivo* ces molécules, à l'image du Dr G. Domagk qui a découvert le sulphanilamide en testant des molécules de teinture sur des souris infectées par *Streptococcus* spp. Le nombre de molécules candidates rend cette approche impossible sans trie préalable. Certains auteurs ont cependant essayé de développer des plateformes de tests *in vivo* à haut débit. Moy *et al.* ont ainsi pu tester plus de 6 000 composés chimiques et 1 136 produits naturels sur un modèle animal de *Caenorhabditis elegans* infecté par *E. faecalis* (96). Ils ont ainsi trouvé 16 molécules capables d'augmenter la survie des animaux infecté, certaines d'entre elles présentaient par ailleurs des CMI *in vitro* supérieures aux doses efficaces *in vivo*.

Tableau 4. Les cinq règles de Lipinski.

1	Moins de 5 groupements donneurs d'hydrogène (exprimé en somme de groupement OH et NH)
2	Poids moléculaire inférieur à 500
3	LogP inférieur à 5
4	Moins de 10 groupements accepteurs d'hydrogène (exprimé comme étant la somme des groupements N et O)
5	Les molécules substrates des transporteurs biologiques sont exclues de ces règles

Adapté de Lipinski CA *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 2001 (97)

C. Approche moderne : le “genome mining”

Les récents progrès de la métagénomique, de la transcriptomique et de la protéomique ont conduit à une masse importante de données, ouvrant de nouvelles perspectives dans le champ de la recherche antibiotique. En effet, le séquençage de nombreux génomes procaryotes a permis d'identifier des centaines de clusters de gènes (biosynthetic gene clusters, BGCs), dont les produits traductionnels ne sont pas connus.(98). Deux techniques existent pour identifier les BGCs à partir des données de génomique, elles sont toutes deux basées sur la reconnaissance de domaines conservés, dit « ancrés », comme par exemple les domaines thio-template des NRPS et PKS. La première technique est environnementale : l'ADN d'un environnement donné (ADNe) est extrait en masse et séquencé par métagénomique, puis l'analyse bio-informatique permet de repérer des séquences homologues connues de gènes. Les BGCs ainsi identifiés doivent donc ensuite être traduits dans un deuxième temps dans un hôte hétérologue. Cependant, cette dernière étape est la plus limitante. La seconde technique est une approche fonctionnelle, initiée par des études phénotypiques, comme par exemple l'inhibition d'une souche sur une autre. La recherche du mécanisme et de la molécule active peut ensuite être réalisée *via* des outils comme la spectrométrie de masse MALDI-TOF par exemple (Matrice Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight). Dans ce cas, la limite est le tri des souches à tester.

Plusieurs outils de bio-informatique existent pour détecter la présence de BGCs à partir de données issues de métagénomique, comme par exemple antiSMASH, BAGEL ou encore PRISM. Ils sont tous basés sur la détection de domaines conservés. Les BGCs doivent ensuite être sélectionnés, étant donné que beaucoup de métabolites secondaires n'ont aucune activité antimicrobienne. Certains algorithmes recherchent en parallèle des BGCs des gènes de résistance associés aux mêmes BGCs, et d'autres encore prédisent des mécanismes de synergie. Ces derniers étant basés sur l'idée que deux molécules antibiotiques synergiques ont un avantage sélectif supérieur à une seule molécule isolée, étant donné le moindre risque de résistance. Ces associations existent de manière naturelle, comme en témoigne la célèbre association amoxicilline + acide clavulanique, découverte chez *Streptomyces clavuligenus*. Les BGCs correspondant étant intriqués dans un « supercluster » régulé conjointement (99). Un grand nombre de PN sont suspectés dans le microbiome associé à l'homme, représentant un vaste potentiel de découverte de nouvelles molécules antibiotiques. Donia *et al.* ont par exemple retrouvé 3118 BGCs incluant des NRPs, des ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs) et des PKs en analysant des données de métagénomique humaine. Parmi ces BGCs, la classe des thiopeptides était la plus représentée. Les auteurs ont ainsi

découvert une nouvelle molécule d'intérêt : la lactocilline (100). En conclusion, les approches modernes basées sur la génomique appliquée au microbiome sont très prometteuses.

VII. Conclusion

Avec l'émergence de certaines résistances bactériennes aux antibiotiques, la découverte de nouvelles molécules antibiotiques est devenue un challenge pour les microbiologistes. Après une période « d'Age d'or », couvrant plus de 3 décennies au milieu du XXe siècle, le rythme de découverte de nouveaux antibiotiques a chuté drastiquement dès les années 1970, conduisant à un désintérêt des industries pharmaceutiques pour ce champ de recherche. Les antibiotiques actuellement utilisés chez l'homme sont des métabolites secondaires produits par des bactéries ou champignons issus de l'environnement (72).

Une des principales raisons expliquant les difficultés pour découvrir de nouvelles molécules est qu'une grande partie des micro-organismes de l'environnement sont difficilement cultivables dans les conditions habituelles de laboratoires. Ainsi, dans le microbiote digestif humain, qui a vu son répertoire doubler ces dernières années grâce à la culturomics, 80% des bactéries intolérantes à l'oxygène sont encore considérées comme non cultivées (87). Pourtant, sa diversité et son équilibre complexe en font une nouvelle source potentielle de produits naturels et donc notamment de nouveaux antibiotiques.

Des outils informatiques performants permettent de rechercher des clusters de gènes codant pour des métabolites secondaires, à partir des données de séquençage du microbiote digestif. Néanmoins, les résultats obtenus *in silico* nécessitent confirmations *in vivo*. En effet, les molécules antibiotiques candidates issues de l'analyse bio-informatique doivent être synthétisées et testées sur des cultures afin de vérifier qu'elles exercent bien un antagonisme et définir leur spectre d'action. A l'inverse, la recherche par une approche plus fonctionnelle de nouveaux antibiotiques, notamment par des méthodes de culture de sélectionner des bactéries ayant une activité inhibitrice sur la croissance d'autres bactéries. Dans un second temps ont lieu l'individualisation et la caractérisation des molécules secrétées par les bactéries d'intérêt.

La crainte des bactéries multi-résistantes, et la forte médiatisation de ce problème de santé publique ont donné un nouvel essor à la recherche d'antibiotiques. Nous pensons qu'il est important de revenir à ces techniques de culture dans la recherche de nouvelles molécules antibiotiques, tout en s'appuyant sur la richesse du microbiote digestif.

Références

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2016. Last access 2017 Sept 9. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for experts - Antimicrobial resistance. Last access 2017 Sept 9. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/factsheets/experts>
3. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May;12(5):371–87.
4. Yu VL. *Serratia marcescens*: historical perspective and clinical review. *N Engl J Med*. 1979 Apr 19;300(16):887–93.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Drug resistance. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
6. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ESCMID warns: Europe may surpass one million deaths due to ineffective antibiotics by 2025. Last access 2017 Sept 14. Available from: <http://semmelweis.info/escmid-warns-europe-may-surpass-one-million-deaths-due-to-ineffective-antibiotics-by-2025/>
7. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Available from: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiy2ZOJqOjVAhVL0xoKHciHCF4QFggrMAA&url=https%3A%2F%2Famr-review.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FAMR%2520Review%2520Paper%2520-%2520Tackling%2520a%2520crisis%2520for%2520the%2520health%2520and%2520wealth%2520of%2520nations_1.pdf&usq=AFQjCNGYl_4e6ScsCKuc8KjqNnlvLoTzFg
8. United Nations. UN announces interagency group to coordinate global fight against antimicrobial resistance. Last access 2017 Aug 9. Available from: <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsId=56365#.WYlavRXyjIV>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic / Antimicrobial Resistance. Biggest Threats. Last access 2017 Aug 9. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
10. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1693–703.
11. Cassir N, Fahsi N, Durand G, Lagier J-C, Raoult D, Fournier P-E. Emergence of *Clostridium difficile* tcdC variant 078 in Marseille, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017 Jun 1;
12. Dubourg G, Abat C, Raoult D. Why new antibiotics are not obviously useful now. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):549–53.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic / Antimicrobial Resistance. Protecting the Food Supply. 2016 Last access 2017 Sep 8. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_food-supply.html
14. Robinson TP, Wertheim HFL, Kakkar M, Kariuki S, Bu D, Price LB. Animal production and antimicrobial resistance in the clinic. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 9;387(10014):e1-3.
15. European Medicines Agency. Countries should reduce use of colistin in animals to decrease the risk of antimicrobial resistance. 2016. Last access 2017 Sep 17. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/07/WC500211081.pdf
16. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, editors. Antimicrobial therapy and vaccines: editors, Victor L. Yu, Thomas C. Merigan, Steven L. Barriere. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 1460 p.
17. Diene SM, Abat C, Rolain J-M, Raoult D. How artificial is the antibiotic resistance definition? *Lancet Infect Dis*. 2017 Jul;17(7):690.
18. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar;18(3):268–81.
19. World Health Organization. Drug-resistant TB: XDR-TB FAQ. Last access 2017 Sep 8. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/xdr-tb-faq/en/>
20. Raoult D, Paul M. Is there a terrible issue with bacterial resistance: pro-con. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 May;22(5):403–4.
21. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol*. 2010 Apr;8(4):260–71.
22. IHME, University of Washington. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Causes of Death (COD) Visualization. 2017. Last access 2017 Sep 16. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/cod>
23. Abat C, Rolain J-M, Dubourg G, Fournier P-E, Chaudet H, Raoult D. Evaluating the Clinical Burden and Mortality Attributable to Antibiotic Resistance: The Disparity of Empirical Data and Simple Model Estimations. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 15;65(suppl_1):S58–63.
24. Colson P, Rolain J-M, Abat C, Charrel R, Fournier P-E, Raoult D. EPIMIC: A Simple Homemade Computer Program for Real-Time EPIdemiological Surveillance and Alert Based on MICRobiological Data. *PloS One*. 2015;10(12):e0144178.
25. Huart M, Bedubourg G, Abat C, Colson P, Rolain JM, Chaudet H, et al. Implementation and Initial Analysis of a Laboratory-Based Weekly Biosurveillance System, Provence-Alpes-Côte d’Azur, France. *Emerg Infect Dis*. 2017 Apr;23(4):582–9.

26. Abat C, Chaudet H, Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Real-Time Microbiology Laboratory Surveillance System to Detect Abnormal Events and Emerging Infections, Marseille, France. *Emerg Infect Dis*. 2015 Aug;21(8):1302–10.
27. Rolain J-M, Abat C, Brouqui P, Raoult D. Worldwide decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do we understand something? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun;21(6):515–7.
28. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, National Early Warning, Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2015;20(36).
29. Organization WH. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 232 p.
30. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 8;388(10053):1459–544.
31. Brouqui P, Aubry C, Million M, Drancourt M, Raoult D. Totally resistant tuberculosis: will antileprosy drugs be helpful? *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Dec;42(6):584–5.
32. Brouqui P, Quenard F, Drancourt M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):554–7.
33. Tyagi S, Ammerman NC, Li S-Y, Adamson J, Converse PJ, Swanson RV, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 20;112(3):869–74.
34. Dubourg G, Okdah L, Le Page S, Rolain J-M, Raoult D. In vitro activity of “old antibiotics” against highly resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Dec;46(6):718–20.
35. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, Gyssens I, Theuretzbacher U, Cars O, et al. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jan;49(1):98–101.
36. Kieser T, Bibb MJ, Buttner MJ, Chater KF, Hopwood DA. Practical *Streptomyces* Genetics. John Innes Foundation.
37. Raoult D. Alice’s living croquet theory. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Apr;47(4):249.
38. Marshall CG, Lessard IA, Park I, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Sep;42(9):2215–20.

39. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PloS One*. 2012;7(4):e34953.
40. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7365):457–61.
41. Lugli GA, Milani C, Mancabelli L, Turrone F, Ferrario C, Duranti S, et al. Ancient bacteria of the Ötzi's microbiome: a genomic tale from the Copper Age. *Microbiome*. 2017 Jan 17;5(1):5.
42. Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol*. 2002 Sep;55(3):314–21.
43. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the antibiotic resistome. *Science*. 2006 Jan 20;311(5759):374–7.
44. Pećanac M, Janjić Z, Komarcević A, Pajić M, Dobanovacki D, Misković SS. Burns treatment in ancient times. *Med Pregl*. 2013 Jun;66(5–6):263–7.
45. Papacostas G, Gaté J. Les associations microbiennes, leurs applications thérapeutiques. O. Doin; 1928. 438 p.
46. Avery OT, Dubos R. THE SPECIFIC ACTION OF A BACTERIAL ENZYME ON PNEUMOCOCCI OF TYPE III. *Science*. 1930 Aug 8;72(1858):151–2.
47. Gelmo P. Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure. *J Für Prakt Chem*. 1908;77:369–82.
48. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):780–90.
49. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture; 1945.
50. Lewis K. Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature*. 2012 May 23;485(7399):439–40.
51. Waksman SA, Horning ES, Spencer EL. Two Antagonistic Fungi, *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus clavatus*, and Their Antibiotic Substances. *J Bacteriol*. 1943 Mar;45(3):233–48.
52. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948 Oct 30;2(4582):769–82.
53. Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Dec;12 Suppl D:1–35.
54. Wells JS, Trejo WH, Principe PA, Bush K, Georgopapadakou N, Bonner DP, et al. SQ 26,180, a novel monobactam. I Taxonomy, fermentation and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)*. 1982 Feb;35(2):184–8.

55. Jones D, Metzger HJ, Schatz A, Waksman SA. CONTROL OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN EXPERIMENTAL ANIMALS BY STREPTOMYCIN. *Science*. 1944 Aug 4;100(2588):103–5.
56. Waksman SA, Lechevalier HA. Neomycin, a New Antibiotic Active against Streptomycin-Resistant Bacteria, including Tuberculosis Organisms. *Science*. 1949 Mar 25;109(2830):305–7.
57. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, et al. GENTAMICIN, A NEW ANTIBIOTIC COMPLEX FROM MICROMONOSPORA. *J Med Chem*. 1963 Jul;6:463–4.
58. Ehrlich J, Gottlieb D. *Streptomyces venezuelae*, n. sp., the source of chloromycetin. *J Bacteriol*. 1948 Oct;56(4):467–77.
59. Duggar BM. Aureomycin; a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann N Y Acad Sci*. 1948 Nov 30;51(Art. 2):177–81.
60. Brigham RB, Pittenger RC. *Streptomyces orientalis*, n. sp., the source of vancomycin. *Antibiot Chemother Northfield Ill*. 1956 Nov;6(11):642–7.
61. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Ross GT, Wellman WE. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1956 Oct 17;31(21):564–82.
62. Charney J, Fisher WP, Curran C, Machlowitz RA, Tytell AA. Streptogramin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother Northfield Ill*. 1953 Dec;3(12):1283–6.
63. Sensi P, Margalith P, Timbal MT. Rifomycin, a new antibiotic; preliminary report. *Il Farm Ed Sci*. 1959;14(2):146–7.
64. Deitz WH, Bailey JH, Froelich EJ. IN VITRO ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NALIDIXIC ACID, A NEW DRUG ACTIVE AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1963;161:583–7.
65. Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 Oct;30(4):532–5.
66. Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, Miller PF. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Mar;1222:49–54.
67. Stansly PG, Shepherd RG, White HJ. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1947 Jul;81(1):43–54.
68. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *streptomyces*. *Science*. 1969 Oct 3;166(3901):122–3.
69. Godtfredsen WO, Jahnsen S, Lorck H, Roholt K, Tybring L. Fusidic acid: a new antibiotic. *Nature*. 1962 Mar 10;193:987.

70. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Jul 15;41 Suppl 2:S113-119.
71. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis.* 2011 May 1;52(Supplement 5):S397-428.
72. Blaskovich MAT, Butler MS, Cooper MA. Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. *Essays Biochem.* 2017 Feb 28;61(1):103-14.
73. Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2016 Mar;43(2-3):155-76.
74. Walsh CT, Fischbach MA. Natural products version 2.0: connecting genes to molecules. *J Am Chem Soc.* 2010 Mar 3;132(8):2469-93.
75. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Feb 1;46 Suppl 2:S58-61; discussion S144-151.
76. Ahmad V, Khan MS, Jamal QMS, Alzohairy MA, Al Karaawi MA, Siddiqui MU. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Jan;49(1):1-11.
77. Shin JM, Gwak JW, Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH, Kapila YL. Biomedical applications of nisin. *J Appl Microbiol.* 2016 Jun;120(6):1449-65.
78. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol.* 2013 Feb;11(2):95-105.
79. Mathur H, Field D, Rea MC, Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocin-Antimicrobial Synergy: A Medical and Food Perspective. *Front Microbiol.* 2017;8:1205.
80. Li Y, Xiang Q, Zhang Q, Huang Y, Su Z. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides.* 2012 Oct;37(2):207-15.
81. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006 Feb;55(2):205-11.
82. Hugon P, Lagier J-C, Colson P, Bittar F, Raoult D. Repertoire of human gut microbes. *Microb Pathog.* 2016 Jun 16;
83. Kaeberlein T, Lewis K, Epstein SS. Isolating "uncultivable" microorganisms in pure culture in a simulated natural environment. *Science.* 2002 May 10;296(5570):1127-9.
84. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007 Oct 18;449(7164):804-10.
85. Lagier J-C, Hugon P, Khelaifia S, Fournier P-E, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jan;28(1):237-64.

86. Lagier J-C, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;18(12):1185–93.
87. Lagier J-C, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol*. 2016 Nov 7;1:16203.
88. Lewis K, Epstein S, D'Onofrio A, Ling LL. Uncultured microorganisms as a source of secondary metabolites. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010 Aug;63(8):468–76.
89. Waksman selman. *Microbial antagonisms and antibiotic substances*. Oxford university press. 1947.
90. Hodgson DA. Primary metabolism and its control in streptomycetes: a most unusual group of bacteria. *Adv Microb Physiol*. 2000;42:47–238.
91. Dubourg G, Elsayi Z, Raoult D. Assessment of the in vitro antimicrobial activity of *Lactobacillus* species for identifying new potential antibiotics. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Nov;46(5):590–3.
92. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016 Jul 28;535(7613):511–6.
93. Krismer B, Liebeke M, Janek D, Nega M, Rautenberg M, Hornig G, et al. Nutrient limitation governs *Staphylococcus aureus* metabolism and niche adaptation in the human nose. *PLoS Pathog*. 2014 Jan;10(1):e1003862.
94. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem*. 2016 Apr 22;291(17):9218–32.
95. Lewis K. Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature*. 2012 May 23;485(7399):439–40.
96. Moy TI, Ball AR, Anklesaria Z, Casadei G, Lewis K, Ausubel FM. Identification of novel antimicrobials using a live-animal infection model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 5;103(27):10414–9.
97. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar 1;46(1–3):3–26.
98. Cimermancic P, Medema MH, Claesen J, Kurita K, Wieland Brown LC, Mavrommatis K, et al. Insights into secondary metabolism from a global analysis of prokaryotic biosynthetic gene clusters. *Cell*. 2014 Jul 17;158(2):412–21.
99. Tracanna V, de Jong A, Medema MH, Kuipers OP. Mining prokaryotes for antimicrobial compounds: from diversity to function. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1;41(3):417–29.

100. Donia MS, Cimermancic P, Schulze CJ, Wieland Brown LC, Martin J, Mitreva M, et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*. 2014 Sep 11;158(6):1402–14.

Annexe 1. Antibiotiques utilisés dans les définitions de résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus*.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
Ansamycins	Rifampin/rifampicin	
Anti-MRSA cephalosporins	Ceftaroline	
Anti-staphylococcal β -lactams (or cephamycins)	Oxacillin (or cefoxitin) ^a	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Moxifloxacin	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole	
Fucidanes	Fusidic acid	
Glycopeptides	Vancomycin	
	Teicoplanin	
	Telavancin	
Glycylcyclines	Tigecycline	
Lincosamides	Clindamycin	
Lipopeptides	Daptomycin	
Macrolides	Erythromycin	
Oxazolidinones	Linezolid	
Phenicol	Chloramphenicol	
Phosphonic acids	Fosfomycin	
Streptogramins	Quinupristin-dalfopristin	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *S. aureus*
MDR (one or more of these have to apply): (i) an MRSA is always considered MDR by virtue of being an MRSA, (ii) non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.
XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories.
PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.
^aOxacillin or cefoxitin represents all other β -lactams (and cephamycins) and resistance to either of these predicts non-susceptibility to all categories of β -lactam antimicrobials listed in this document, with the exception of the anti-MRSA cephalosporins (i.e. all categories of penicillins, cephalosporins, β -lactamase inhibitors and carbapenems currently approved up until 25 January 2011).
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.

Annexe 2. Antibiotiques utilisés dans les définitions de résistance aux antibiotiques de *Enterococcus* spp.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)	Species with intrinsic resistance to antimicrobial categories (51) ^a
Aminoglycosides (except streptomycin)	Gentamicin (high level)		
Streptomycin	Streptomycin (high level)		
Carbapenems	Imipenem Meropenem Doripenem		<i>Enterococcus faecium</i>
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin Levofloxacin Moxifloxacin		
Glycopeptides	Vancomycin Teicoplanin		
Glycylcyclines	Tigecycline		
Lipopeptides	Daptomycin		
Oxazolidinones	Linezolid		
Penicillins	Ampicillin		
Streptogramins	Quinupristin-dalfopristin		<i>Enterococcus faecalis</i>
Tetracycline	Doxycycline Minocycline		

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Enterococcus* spp.
MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.
XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories.
PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.

^aWhen a species has intrinsic resistance to an antimicrobial category, that category must be removed from the list in this table prior to applying the criteria for the definitions and should not be counted when calculating the number of categories to which the bacterial isolate is non-susceptible.
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.

Annexe 3. Antibiotiques utilisés dans les définitions de résistance aux antibiotiques des *Enterobacteriaceae*.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)	Species with intrinsic resistance to antimicrobial agents or categories (S1) ^a
Aminoglycosides	Gentamicin		<i>Providencia rettgeri</i> (<i>P. rettgeri</i>), <i>Providencia stuartii</i> (<i>P. stuartii</i>)
	Tobramycin		<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Amikacin		
	Netilmicin		<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Anti-MRSA cephalosporins	Ceftaroline (approved only for <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>)		
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid		<i>Escherichia hermannii</i> (<i>E. hermannii</i>)
	Piperacillin-tazobactam		<i>E. hermannii</i>
Carbapenems	Ertapenem		
	Imipenem		
	Meropenem		
	Doripenem		
Non-extended spectrum cephalosporins; 1st and 2nd generation cephalosporins	Cefazolin		<i>Citrobacter freundii</i> (<i>C. freundii</i>), <i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>E. aerogenes</i>), <i>Enterobacter cloacae</i> (<i>E. cloacae</i>), <i>Hafnia alvei</i> (<i>H. alvei</i>), <i>Morganella morganii</i> (<i>M. morganii</i>), <i>Proteus penneri</i> (<i>P. penneri</i>), <i>Proteus vulgaris</i> (<i>P. vulgaris</i>), <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>Serratia marcescens</i> (<i>S. marcescens</i>)
	Cefuroxime		<i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i>
Extended-spectrum cephalosporins; 3rd and 4th generation cephalosporins	Cefotaxime or ceftriaxone		
	Ceftazidime		
	Cefepime		
Cephamycins	Cefoxitin		<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i>
	Cefotetan		<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i>
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin		
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole		
Glycylcyclines	Tigecycline		<i>M. morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (<i>P. mirabilis</i>), <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Monobactams	Aztreonam		
Penicillins	Ampicillin		<i>Citrobacter koseri</i> (<i>C. koseri</i>), <i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. hermannii</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiellae</i> spp., <i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Amoxicillin-clavulanic acid		<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
	Ampicillin-sulbactam		<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>S. marcescens</i>
Phenicol	Chloramphenicol		
Phosphonic acids	Fosfomicin		
Polymyxins	Colistin		<i>M. morganii</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>

Annexe 3. Suite

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)	Species with intrinsic resistance to antimicrobial agents or categories (51) ^a
Tetracyclines	Tetracycline		<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Doxycycline		<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Minocycline		<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Enterobacteriaceae</i> MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.</p> <p>^aWhen a species has intrinsic resistance to an antimicrobial agent or to the whole category, that agent or category must be removed from the list in this table prior to applying the criteria for the definitions and should not be counted when calculating the number of agents or categories to which the bacterial isolate is non-susceptible. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.</p>			

Annexe 4. Antibiotiques utilisés dans les définitions de résistance aux antibiotiques des *Pseudomonas aeruginosa*.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	
	Cefepime	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid	
	Piperacillin-tazobactam	
Monobactams	Aztreonam	
Phosphonic acids	Fosfomicin	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.</p>		

Annexe 5. Antibiotiques utilisés dans les définitions de résistance aux antibiotiques des *Acinetobacter* spp.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	
	Ticarcillin-clavulanic acid	
Extended-spectrum cephalosporins	Cefotaxime	
	Ceftriaxone	
	Ceftazidime	
	Cefepime	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Acinetobacter</i> spp. MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.</p>		

Abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BALYSE : Bacterial real-time laboratory-based surveillance system

BGCs : Biosynthetic Gene Clusters

BLSE : Bêta-lactamase à Spectre étendue

BMR : Bactérie multirésistante

CDC : Centre de Control et de Prévention des Maladies

CMI : Concentration Minimale inhibitrice

EMA : European Medicines Agency

EPIMIC : Epidemiological surveillance and alert based on microbiological data

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA : Food and Drug Administration

KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase

MALDI-TOF : Matrice Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight

MARSS : Marseille antibiotic resistance surveillance system

MDR : Multi-Drug Resistance

MS : Métabolite Secondaire

NRP : Non-Ribosomal peptides

NRPS : NRP synthetase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PACASurVE : Provence Alpes Côte d'Azur Surveillance

PDR : Pan Drug Resistant

PK : Polyketide

PKS : PK synthetase

RiPPs : ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides

SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

VIM : Verona integron-encoded metallo- β -lactamase

XDR : eXtensively Drug Resistance

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUMÉ

L'incidence de la résistance de certaines bactéries aux antibiotiques, notamment les entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre étendu, a augmenté ces dernières années en France. Malgré de multiples prédictions pessimistes, il n'y a pas d'augmentation globale de la résistance, comme le montre par exemple la diminution de l'incidence en France des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline. Néanmoins, la résistance aux antibiotiques demeure un enjeu de santé publique. En effet, les antibiotiques utilisés actuellement ont pour la plupart été découverts ou synthétisés avant les années 1990 : le dernier antibiotique à large spectre découvert est la daptomycine, en 1984. La majorité des antibiotiques sont des métabolites secondaires produits par des bactéries environnementales (en particulier isolées du sol) du genre *Streptomyces*.

Récemment, la caractérisation bactérienne du microbiote digestif a connu une véritable révolution grâce à la culturomics, son répertoire ayant plus que doublé en moins de dix ans. Par ailleurs, des études métagénomiques ont retrouvé des clusters de gène de production de métabolites secondaires, notamment de type NRP et PK dans le microbiote digestif. Le microbiote digestif humain représente ainsi une source potentielle de nouveaux antibiotiques. Les espèces bactériennes isolées par culturomics sont donc une cible prometteuse et accessible pour la recherche par méthodes de culture de nouvelles molécules antibiotiques.

Mots clés : antibiotiques, résistance bactérienne, culturomics