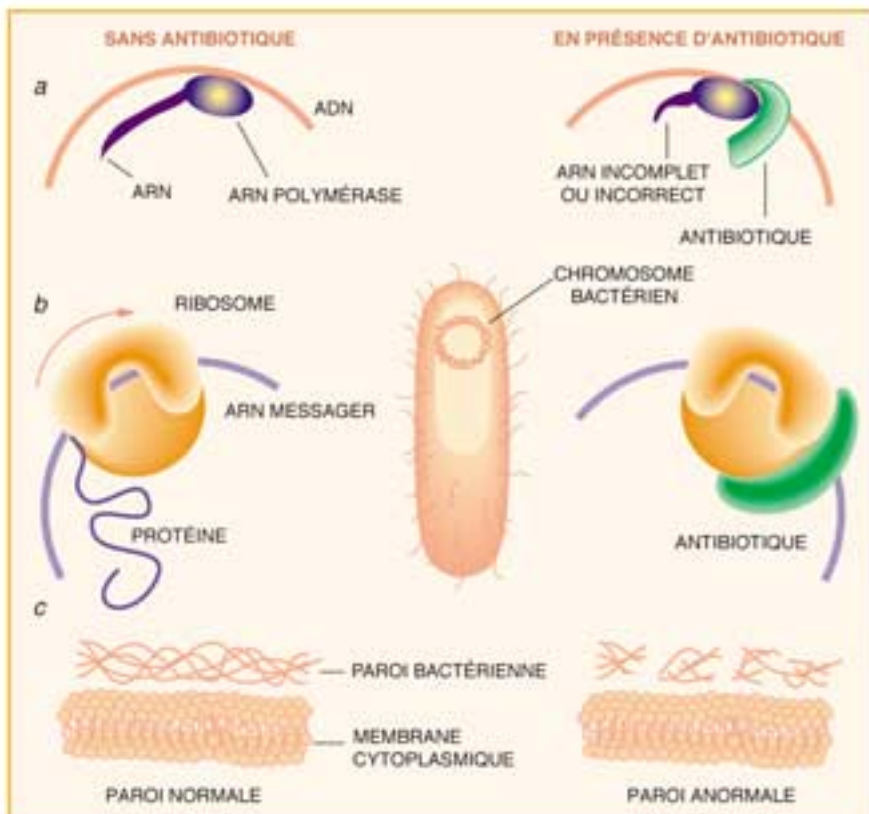




2. LES ANTIBIOTIQUES agissent, par exemple, en empêchant l'ARN polymérase de décoder l'ADN et de fabriquer les molécules d'ARN (a), en empêchant les ribosomes de fabriquer les protéines bactériennes (b), ou en perturbant la construction de la paroi des bactéries, qui se vident alors de leur contenu ou ne peuvent plus se diviser (c).

tains bacilles pyocyaniques isolés dans divers hôpitaux, et qui causent de graves infections pulmonaires ou infectent les plaies des grands brûlés ; de certaines espèces de bactéries qui colonisent l'intestin, tel *Enterococcus faecium*, isolées aux États-Unis ; de certaines souches de staphylocoques dorés. Ces souches de staphylocoques multirésistantes aux antibiotiques sont très fréquentes en France, et la lutte contre leur propagation est une des priorités des autorités sanitaires.

Enfin, depuis quelques années, on a vu apparaître, notamment chez des malades atteints de SIDA, de petites épidémies de tuberculose dues à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antibiotiques. Des souches multirésistantes ont été sélectionnées chez ces patients traités par de grandes quantités d'antibiotiques.

Qu'est-ce qu'un antibiotique ? C'est une substance qui, à très faibles concentrations, empêche les bactéries de se multiplier ou qui les tue. Ceux dont on dispose aujourd'hui sont soit des antibiotiques naturels, quand ils sont fabriqués par des micro-organismes, tels

des champignons microscopiques, soit des antibiotiques hémisynthétiques, c'est-à-dire résultant de la transformation chimique de composés naturels, soit des antibiotiques entièrement issus de la synthèse chimique.

Au sein de chacun de ces trois grands groupes, des «familles d'antibiotiques» regroupent des composés dont les structures chimiques sont proches. Les antibiotiques utilisés en médecine sont infiniment moins toxiques – entre 1 000 et 1 000 000 de fois – pour les cellules des mammifères que pour les bactéries. Cette faible toxicité a facilité leur utilisation chez les malades.

Comment peut-on enrayer le développement des bactéries multirésistantes ? Pour l'expliquer, nous résumerons les mécanismes d'action des antibiotiques sur les souches sensibles, puis les mécanismes génétiques et écologiques responsables du développement des résistances.

Un antibiotique inhibe une des voies métaboliques indispensables à la survie des bactéries. Les cibles varient selon les familles, mais les antibiotiques inhibent souvent une enzyme. La molé-

cule d'antibiotique se fixe à l'endroit où devrait agir l'enzyme ou en inhibe l'activité. Certains antibiotiques inhibent les enzymes responsables de la synthèse de la paroi bactérienne, d'autres bloquent la machinerie responsable de la synthèse des protéines, d'autres enfin, musellent les enzymes qui participent à la transcription ou à la réplication de l'ADN. Dans l'ensemble, lorsque deux molécules antibiotiques appartiennent à la même famille, elles ont des cibles proches, voire identiques. En revanche, deux antibiotiques appartenant à des familles différentes agissent sur des cibles distinctes.

Les mécanismes de la résistance

Plusieurs mécanismes rendent une bactérie résistante. Dans certains cas, la bactérie devient imperméable à l'antibiotique, qui ne peut plus pénétrer pour atteindre sa cible : par exemple parce que les canaux qui perméabilisent la membrane bactérienne ne fonctionnent pas ou parce que l'antibiotique, après avoir pénétré normalement, est rapidement rejeté hors de la bactérie. Dans d'autres cas, la structure de l'antibiotique ou celle de sa cible sont modifiées de sorte que la liaison entre les deux molécules ne se fait plus. De telles modifications résultent du changement de la structure des protéines cibles ou de l'action d'une enzyme qui modifie, ou «détoxifie», l'antibiotique.

Lorsque ces mécanismes de résistance sont présents chez toutes les bactéries d'une espèce donnée, cette résistance est qualifiée de «naturelle» : elle existait avant l'utilisation des antibiotiques en médecine. Au contraire, lorsqu'une résistance apparaît à la suite de l'utilisation d'antibiotiques, elle est dite «acquise». Naomi Datta, à Londres, a montré, que des bactéries prélevées sur des souches bactériennes datant du début du XX^e siècle étaient généralement sensibles aux antibiotiques.

Une bactérie sensible à un antibiotique acquiert un caractère de résistance quand son patrimoine génétique (la séquence de son ADN) change. Certaines de ces modifications sont des mutations ponctuelles, portant sur une seule base de la séquence nucléotidique, c'est-à-dire sur une seule lettre du message génétique. Lorsqu'une telle mutation survient dans un gène codant une protéine, sa structure ou son site

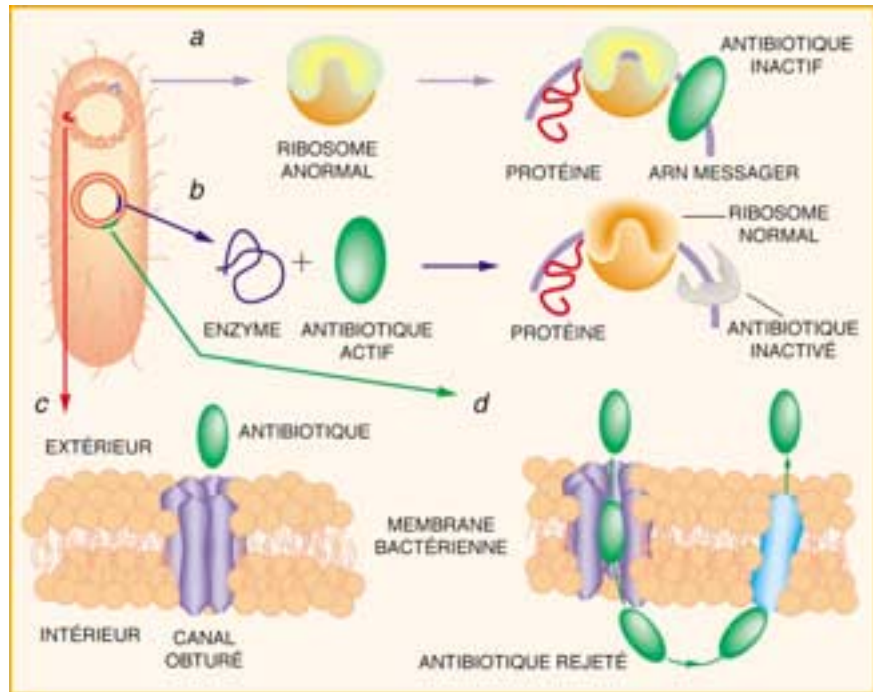
actif risquent d'être modifiés. L'antibiotique ne se lie plus à sa cible et la bactérie résiste au traitement.

La survenue et la localisation des mutations spontanées sont le fruit du hasard. On sait évaluer la fréquence statistique d'apparition des mutants résistants, laquelle est indépendante de la présence de l'antibiotique dans l'environnement. Ainsi, dans toute population bactérienne, une bactérie sur un million, voire sur un milliard, résiste à tel ou tel antibiotique. Cette bactérie, perdue dans l'environnement, ne risque pas de déclencher une infection. Au contraire, quand, chez un patient, cette population bactérienne est soumise à l'action d'un antibiotique, seul le mutant résistant subsiste. Débarrassé de ses rivaux, il se multiplie et finit par donner naissance à toute une population bactérienne résistante.

Cela s'est produit, en 1947, quand les premiers tuberculeux ont été traités par la streptomycine : leur état s'est rapidement amélioré, mais 80 pour cent d'entre eux ont rechuté, trois mois plus tard, à cause d'un bacille résistant à la streptomycine. On a alors associé plusieurs molécules antibiotiques appartenant à des familles différentes, à mesure de leur découverte. Aujourd'hui, on traite les tuberculeux par de telles associations, ce qui évite les rechutes. Malheureusement, le coût des traitements a augmenté.

Quand une bactérie devient résistante à un antibiotique, elle l'est également aux antibiotiques de la même famille, qui ont la même cible, mais elle reste sensible aux autres familles d'antibiotiques. La probabilité qu'une même bactérie soit résistante à deux antibiotiques est infime : ainsi, si la fréquence des mutations responsables de la résistance à la rifampicine est égale à 10^{-8} (une mutation sur 100 millions) et que celle de la résistance à l'acide fusidique est égale à 10^{-7} , la probabilité de survenue d'une bactérie résistante aux deux antibiotiques est le produit des deux probabilités, soit 10^{-15} (une mutation sur un million de milliard). Ainsi, en associant plusieurs antibiotiques, on prévient l'émergence de mutants résistants.

De même, on a récemment redécouvert l'intérêt d'associer plusieurs antiviraux pour traiter les patients infectés par le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine. En associant trois antiviraux, qui inhibent deux pro-



3. LES RÉSISTANCES des bactéries aux antibiotiques résultent de mutations aléatoires dans le génome ou de la présence de gènes de résistance sur un plasmide (la structure circulaire) : dans certains cas, une mutation entraîne la synthèse d'un ribosome bactérien, que l'antibiotique ne reconnaît pas ; toutefois, ce ribosome continue à produire les protéines bactériennes (a). Certaines enzymes inactivent l'antibiotique, qui ne se fixe plus sur sa cible, ici le ribosome de la bactérie (b). Certaines mutations commandent la synthèse de canaux membranaires non fonctionnels : les canaux qui, normalement, permettent à l'antibiotique de pénétrer dans les bactéries, restent obturés (c). Enfin, dans de nombreuses bactéries résistantes, l'antibiotique traverse bien la membrane, mais est immédiatement expulsé(d).

téines virales indispensables à la répllication virale, la trithérapie semble juguler la multiplication du virus chez les patients séropositifs.

L'acquisition d'un mécanisme de résistance aux antibiotiques par mutation est un phénomène redoutable, mais cette résistance, due à une mutation, se transmet seulement «verticalement», d'une bactérie à sa descendance ; elle ne se transmet pas «horizontalement» d'une bactérie à une autre.

Transfert de plasmides

Un deuxième type de modification génétique rend les bactéries résistantes aux antibiotiques. Nous avons vu que la résistance résulte souvent de modifications, de la cible ou de l'antibiotique, dues à des enzymes détoxificatrices. Ces enzymes sont souvent codées par des gènes surnuméraires, normalement absents du patrimoine génétique des bactéries. Ces gènes, parfois localisés au sein du chromosome unique de la bactérie, sont majoritairement intégrés dans des éléments génétiques extrachromosomiques, les plasmides. N. Datta et ses collègues

ont montré que les plasmides existaient déjà dans les bactéries de l'«ère pré-antibiotique», mais que les gènes de résistance y étaient alors très rares.

Ainsi, des gènes présents dans des plasmides spécifient des enzymes qui inhibent les antibiotiques. Ces plasmides se dupliquent au même rythme que le chromosome bactérien et sont ainsi transférés à l'ensemble de la descendance de la bactérie qui les héberge. Quand une bactérie est résistante parce qu'elle contient un gène de résistance plasmidique, l'ensemble de la descendance portera le même plasmide et sera résistante. Comme les mutations chromosomiques, les gènes de résistance plasmidiques se transmettent verticalement. Toutefois, les plasmides peuvent aussi se transmettre «horizontalement», d'une bactérie à sa voisine, qu'elles soient ou non de la même espèce : les plasmides favorisent la dissémination de la résistance.

Au terme du transfert, nommé conjugaison, la bactérie donatrice et la bactérie réceptrice contiennent toutes les deux le plasmide et l'ensemble des gènes qu'il véhicule. Ce transfert est responsable de la dissémination rapide