

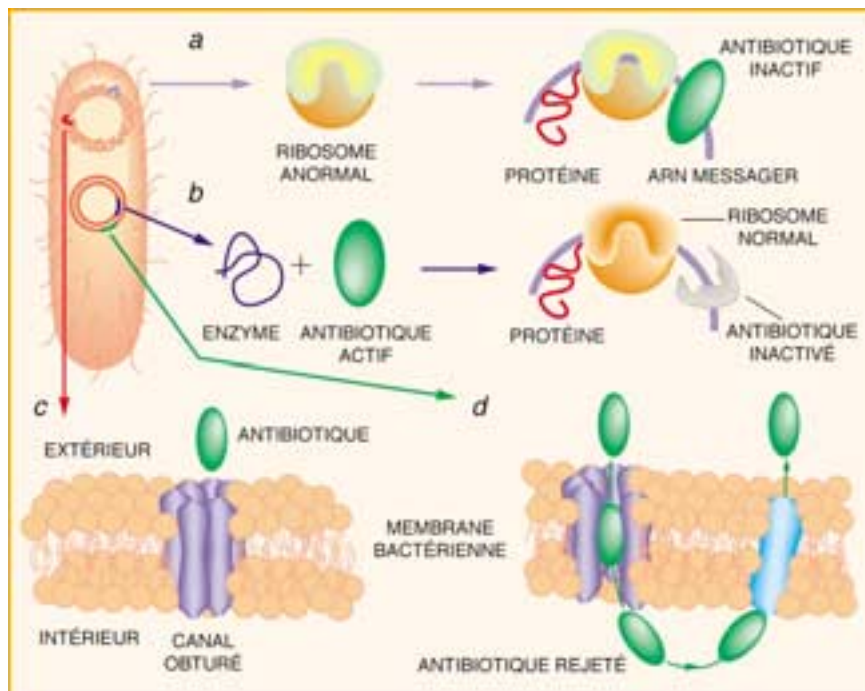
actif risquent d'être modifiés. L'antibiotique ne se lie plus à sa cible et la bactérie résiste au traitement.

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 détoxifiantes. 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