

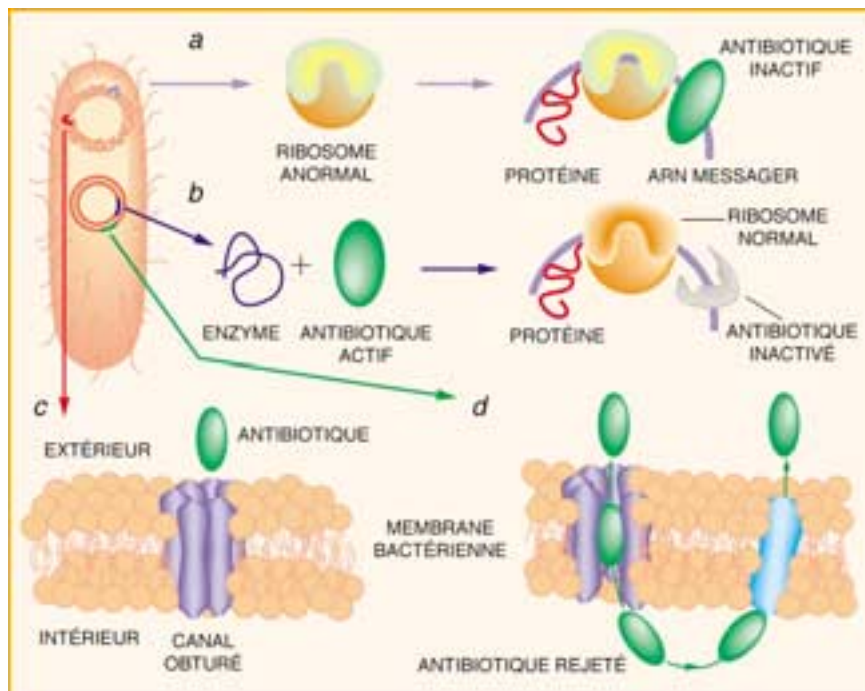
actif risquent d'être modifiés. L'antibiotique ne se lie plus à sa cible et la bactérie résiste au traitement.

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.

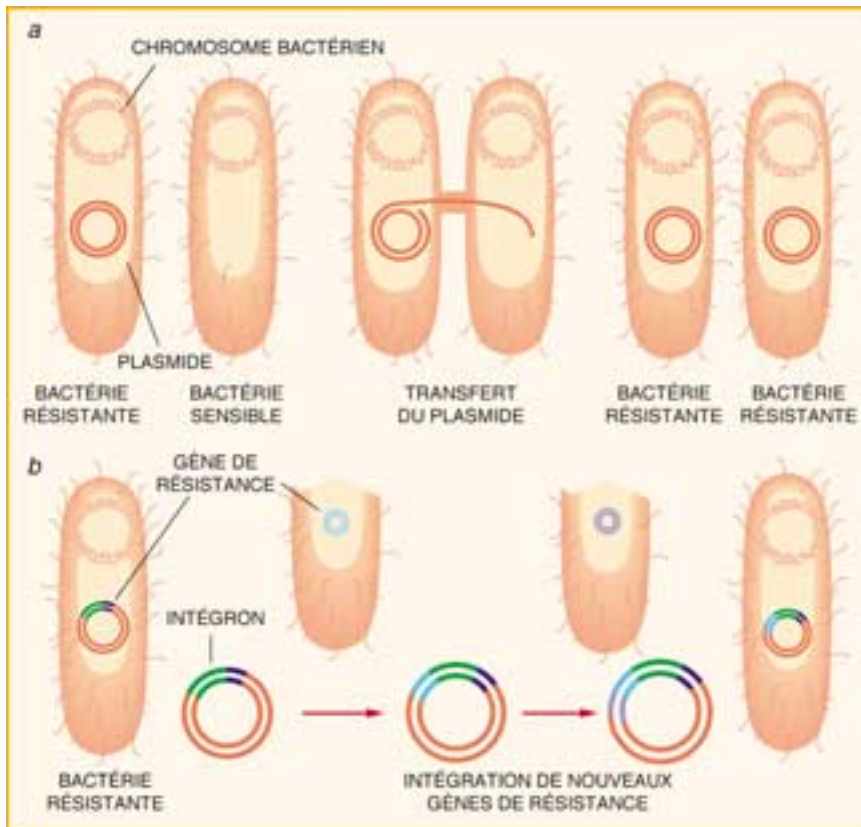
Transfert de plasmides

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



4. LE TRANSFERT DE PLASMIDE est l'un des mécanismes de dissémination des résistances aux antibiotiques. Lorsque deux bactéries sont en contact, le plasmide contenu dans l'une des bactéries se duplique et la deuxième bactérie en reçoit une copie (a). Le plasmide contient parfois un intégron, un groupe de gènes qui favorisent l'intégration d'un ensemble de gènes extérieurs et leur expression. Quand le groupe de gènes intégrés contient plusieurs gènes de résistance, la bactérie devient, d'un seul coup, résistante à plusieurs antibiotiques (b). Le plasmide peut acquérir progressivement plusieurs groupes de gènes (en bleu clair, en mauve). La présence d'un intégron accélère notablement l'apparition des multirésistances.

des gènes de résistance au sein de populations bactériennes d'espèces différentes.

Dès les années 1960, on a découvert que des gènes de résistance différents sont souvent associés et adjacents sur les plasmides et qu'ils sont transférés ensemble d'une bactérie à l'autre. Ce transfert en bloc est dû à la présence, dans certains plasmides d'intégrons, des structures spécifiques qui ouvrent la porte du plasmide, permettant à un ensemble de gènes de s'y insérer. Une fois intégrés dans le plasmide, les gènes de résistance trouvent les éléments nécessaires à leur expression.

Le transfert de plasmides a de graves conséquences sur la dissémination de la résistance. Les plasmides et les intégrons font qu'une bactérie peut devenir résistante à de nombreux antibiotiques, et toutes les résistances acquises risquent d'être transférées, en bloc, à d'autres bactéries. Qui plus est, un antibiotique risque de sélectionner des populations bactériennes qui résistent d'emblée à plusieurs familles d'antibiotiques.

Après avoir élucidé les mécanismes de transmission des résistances, les biologistes se sont demandé d'où provenaient les gènes de résistance. Nous avons souligné que la survenue de mutations ponctuelles est un phénomène constant, spontané et aléatoire. En revanche, la formation d'un gène de résistance complet et fonctionnel est le fruit d'une longue évolution. De tels gènes n'ont pu apparaître en 50 ans, c'est-à-dire depuis le début de l'utilisation thérapeutique des antibiotiques.

En 1970, des biologistes émettent l'hypothèse que les gènes de résistance préexistent dans les micro-organismes qui produisent spontanément des antibiotiques dans les écosystèmes naturels.

En effet, sans cette protection conférée par les gènes de résistance, les micro-organismes producteurs s'autodétruisaient. Cette hypothèse a d'abord été vérifiée chez *Streptomyces* qui produit les antibiotiques de la famille des aminosides. Raoul Benveniste et Julian Davies, de l'Université

du Wisconsin, ont retrouvé, dans certaines de ces souches, des enzymes analogues à celles qui confèrent aux bactéries pathogènes pour l'homme la résistance aux antibiotiques.

Récemment, Juan Coque et ses collègues de l'Université de León, en Espagne, ont mis en évidence le même phénomène chez la bactérie *Nocardia*, qui produit une céphalosporine – un antibiotique d'une famille apparentée à celle de la pénicilline. Néanmoins, on ignore encore l'origine de nombreux gènes de résistance. On sait seulement que les antibiotiques n'ont pas créé de nouveaux gènes ni de nouvelles bactéries ; ils ont seulement favorisé la sélection et la dissémination des bactéries qui portent les gènes de résistance.

L'écologie de la résistance

Ainsi, les gènes de résistance aux antibiotiques préexistent dans l'environnement. Comment sont-ils transférés à l'homme ? Depuis une dizaine d'années, deux d'entre nous (A. Andreumont et D. Corpet), avec Pierre Raibaud et Cyrille Tancrède, cherchent à évaluer le rôle que l'écosystème bactérien du tube digestif joue dans l'évolution des phénomènes de résistance.

La flore intestinale participe à l'évolution de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries, telles que les entérobactéries et les entérocoques. En effet, le tube digestif est le lieu privilégié de la rencontre entre de grandes quantités d'antibiotiques et des populations bactériennes nombreuses et diversifiées. Lorsqu'un traitement antibiotique est administré par voie orale, une fraction seulement de la dose est absorbée par la muqueuse intestinale et rejoint la circulation sanguine générale ; les divers organes irrigués par le sang sont ainsi traités contre l'infection. Le reste de la dose descend dans le tube digestif. Ce flux est augmenté d'une fraction de la dose absorbée, qui est excrétée par les voies biliaires dans la lumière intestinale. Ce mécanisme de rejet par le foie d'une fraction notable des médicaments explique que, même après administration des antibiotiques par voie intraveineuse ou intramusculaire, le produit se retrouve en concentration notable dans l'intestin.

Le tube digestif est peuplé de bactéries, peu nombreuses dans la partie supérieure, l'intestin grêle, mais très