

Actu : la résistance aux antibiotiques chez les bactéries

Le nom **d'antibiotique** a été défini en 1947 par S. Waksman : ce terme désigne une molécule organique capable d'inhiber la croissance bactérienne ou de détruire les bactéries. La plupart des antibiotiques sont synthétisés par des microorganismes. Le premier antibiotique a été découvert par **Fleming** à la fin des années 1920 : la **pénicilline** produite par le champignon *Penicillium*. Depuis leur découverte, les antibiotiques sont très largement utilisés en médecine et il ont permis de faire reculer le taux de mortalité lié aux infections bactériennes (principale cause au début du XXe siècle). Malgré cette avancée indéniable en matière de santé publique, le « miracle » antibiotique est aujourd'hui confronté à ses limites :

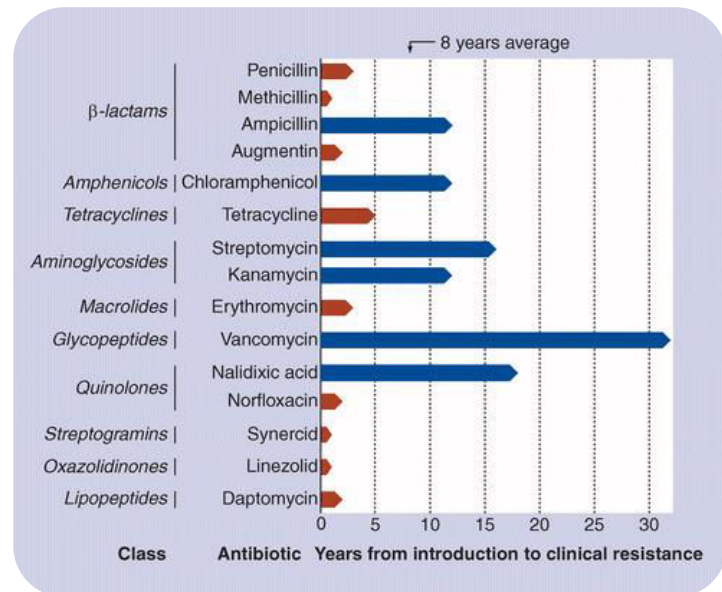
- depuis 30 ans, la découverte de nouveaux antibiotiques est de plus en plus difficile ;
- les bactéries deviennent de plus en plus résistantes : le temps d'apparition d'une résistance est d'en moyenne 8 ans après l'introduction du nouvel antibiotique.

L'utilisation d'une grande diversité d'antibiotiques a conduit au développement de bactéries multi-résistantes.

Doc.1 : Emergence de la résistance après introduction en thérapeutique.

Rouge : résistances ayant émergé rapidement

Bleu : résistances tardives



Différents mécanismes de résistance ont été décrit :

- des mécanismes **d'imperméabilité membranaire** qui limitent l'entrée des antibiotiques dans la bactérie (mutation dans les gènes des porines, protéines qui assurent le passage transmembranaire de molécules hydrophiles)
- des mécanismes **d'inactivation** enzymatique qui assurent la neutralisation des antibiotiques
- des mécanismes **d'efflux** actif qui expulsent l'antibiotique.

On distingue **deux types de résistance** :

- la **résistance naturelle** existant chez toutes les bactéries d'une même espèce : elle repose sur la présence d'un gène chromosomique
- la **résistance acquise** : elle correspond à l'acquisition d'une résistance par une souche initialement sensible. Ce type de résistance repose sur des **mutations** et sur des **transferts horizontaux de gènes**.

Il convient de rappeler que les résistances sont des mécanismes **naturels** qui se répandent très vite dans les populations de bactéries en raison de la **plasticité des génomes bactériens**.

Nous présenterons ici quelques mécanismes à l'origine de résistance acquise.

1. **La conjugaison bactérienne** (programme de BCPST2) permet à deux bactéries d'échanger du matériel génétique par la mise en place d'un pont cytoplasmique entre les deux cellules. Ce mode de transfert est considéré comme le plus impliqué dans la dissémination de l'antibiorésistance.
2. **La transduction** met en jeu des bactériophages : lors de sa multiplication dans une bactérie, le phage peut incorporer dans sa capsid un fragment d'ADN bactérien qui sera ensuite transmis à une autre bactérie.

3. La **transformation** bactérienne correspond à l'incorporation dans le génome bactérien d'un ADN libre. Ce mécanisme nécessite que la bactérie receveuse soit compétente : dans ce cas elle incorpore l'ADN étranger dans son cytoplasme puis l'intègre dans son chromosome.

La transmission de gènes de résistance met en jeu **différents types de séquences appelées éléments génétiques mobiles (EGM)**.

1. Les **plasmides** qui se transmettent par conjugaison
2. Les **séquences d'insertion** et les **transposons** : ce sont de petits EGM capables de se transposer (de se déplacer dans le génome grâce à une enzyme = la transposase) en capturant des gènes voisins.
3. Les **intégrons** : ce sont des systèmes de capture et d'expression de gènes de résistance. Ils sont intégrés dans des plasmides, des transposons ou le chromosome et présentent un nombre plus ou moins important de cassettes qui contiennent un réservoir de gènes adaptatifs. Ces cassettes sont situées entre deux séquences 3' et 5' très conservées. Certains intégrons, les **supers intégrons**, présentent plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques et permettent donc aux bactéries d'être multirésistantes. Les cassettes ne contiennent le plus souvent pas de promoteur, et la transcription de leurs gènes est, comme dans un opéron, sous le contrôle d'une région promotrice localisée dans la région 5' conservée de l'intégron. Les cassettes présentent des séquences de part et d'autre qui assurent leur excision et leur intégration : les **gènes** contenus dans un intégron **évoluent** donc très rapidement. **L'origine** des intégrons constitue une **énigme** qui n'a, pour l'instant, pas été élucidée de façon satisfaisante. Les intégrons seraient des structures anciennes qui pourraient donner aux bactéries une **capacité d'adaptation rapide** par un système de capture de gènes permettant d'acquérir un **avantage sélectif** (fonctions biochimiques, facteurs de virulence, résistance aux antibiotiques).

La progression de l'antibiorésistance et le manque criant de nouveaux antibiotiques susceptibles de la combattre rendent indispensable la recherche d'autres approches thérapeutiques. Parmi celles-ci, la **phagothérapie** qui utilise des bactériophages est une des solutions les plus prometteuses. Les phages présentent une spécificité étroite vis-à-vis de leur cible bactérienne ce qui facilite leur utilisation.

Bibliographie :

- Lacotte, thèse 2016

- Ploy et Denis, Médecine Sciences 2000

- Zhang et al., Environmental Pollution, 2020

Pour aller plus loin : <https://www.franceinter.fr/emissions/la-terre-au-carre/la-terre-au-carre-du-lundi-14-fevrier-2022>

