

LA RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

L'introduction des antibiotiques en thérapeutique fut suivie par l'apparition de bactéries devenues résistantes.

Plusieurs facteurs ont favorisé cette évolution :

- des facteurs propres aux bactéries
- des facteurs favorisés par la sélection et la diffusion des souches bactériennes résistantes.

I/ Définitions

La résistance bactérienne aux antibiotiques a deux définitions.

1. Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.
2. Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

II/ Déterminisme génétique de la résistance

Les résistances bactériennes aux antibiotiques peuvent être naturelles ou acquises.

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce.

Exemple : Les entérobactéries et certaines espèces de *Pseudomonas* résistent aux macrolides.

Les bacilles à Gram – sont naturellement résistants à la pénicilline G, à la vancomycine.

La résistance naturelle des bactéries à Gram + à la colistine et des streptocoques aux aminosides.

La résistance acquise apparaît chez quelques souches d'une espèce donnée normalement sensible.

1°) La résistance plasmidique

a) Structure moléculaire

Un plasmide comporte généralement deux sortes de gènes :

- des gènes qui gouvernent des propriétés propres aux plasmides : leur réplication autonome, leur transfert. Chez les bacilles à Gram - , les plasmides sont capables d'assurer leur propre transfert de la bactérie qui les héberge (bactérie donatrice) à une bactérie réceptrice par un processus de conjugaison ;
- des gènes qui gouvernent des propriétés diverses notamment la production d'enzymes qui inactivent et hydrolysent un antibiotique ou une famille d'antibiotiques.

En définitive un plasmide comprend de nombreux gènes.

Aussi son introduction dans une bactérie peut-elle entraîner la résistance simultanée à plusieurs antibiotiques différents.

Ce phénomène distingue clairement la résistance plasmidique de la résistance chromosomique.

La zone « RTF » représente l'ensemble des gènes nécessaires au transfert par conjugaison.

b) Mécanisme

- Inactivation des antibiotiques
 - + Pénicillinases chez les entérobactéries
 - + β -lactamases à spectre élargi chez les entérobactéries
 - + Acétyltransférases pour le chloramphénicol
 - + Enzymes inactivant les aminosides
- Synthèses d'enzymes : dihydrofolate réductase responsable de la résistance au triméthoprim, il n'y a pas de destruction enzymatique de l'antibiotique.
- Modification de la perméabilité pour les tétracyclines.

c) Importance clinique de la résistance plasmidique

La résistance plasmidique intéresse beaucoup d'antibiotiques. Toutefois elle n'a pas été décrite pour les rifamycines, les polypeptides (polymyxines), la novobiocine, les nitrofuranes. Des plasmides de résistance ont été trouvés dans la plupart des espèces bactériennes : entérobactéries, staphylocoques, streptocoques.

Les transferts des plasmides par conjugaison peuvent se produire entre bactéries d'espèces différentes, parfois de familles très éloignées : entre toutes les entérobactéries, mais aussi entre entérobactéries et vibrions cholériques et *Pseudomonas*.

La sélection des plasmides est due à une pression de sélection exercée par les antibiotiques.

Exemple : β -lactamases à spectre élargi et céphalosporines de troisième génération.

De nouveaux plasmides de résistance apparaissent avec l'utilisation de nouveaux antibiotiques.

d) Caractères de la résistance plasmidique

Cette résistance est épidémique dans une espèce, mais aussi entre espèces de familles différentes.

Son expression est totale, mais la CMI pour un antibiotique peut varier d'une espèce à l'autre pour un même plasmide de résistance.

2°) Les gènes de résistance transposable

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur translocation d'un réplicon sur un autre (transposition intermoléculaire) ou en un autre site du même réplicon (transposition intramoléculaire), en l'absence d'homologie de séquence entre les ADN qui interagissent et indépendamment des fonctions de recombinaison réciproque de la bactérie-hôte.

Caractères de résistance transposables

- β -lactamines (pénicillines, céphalosporines)
- Streptomycine, spectinomycine
- Gentamicine, nétilmicine, sisomicine
- Chloramphénicol
- Tétracycline
- MLS_B
- Sulfamides
- Triméthoprim
- Fosfomycine
- Mercure

III/ La résistance par mutation chromosomique

1°) Mécanismes

a) Modification de la cible

Modification des PLP (Pénicillines M et *S. aureus*)

Modification de l'ADN-gyrase (quinolones)

Modification de la protéine ribosomale 30 S (aminosides)

Modification de la protéine ribosomale 50 S (macrolides)

b) Enzyme inactivant l'antibiotique (rare)

β -lactamase chromosomique chez les bacilles à Gram -.

c) Altération de la perméabilité de la paroi bactérienne

Résistance des entérobactéries et *P. aeruginosa* aux β -lactamines

2°) Expression

Les antibiotiques pour lesquels la résistance est uniquement chromosomique sont les nitrofuranes, les polymyxines, les quinolones, la rifampicine, la novobiocine.

IV/ La résistance par acquisition de gènes

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène (plasmide ou transposon) est généralement due à la synthèse des protéines.

Hôpital du Point G
Laboratoire de biologie médicale
et hygiène hospitalière

N° 001/2009/BMHH

ATTESTATION

Je soussigné, Pr Ibrahim MAIGA, chef de service du laboratoire, atteste que l'automate d'hématologie CELL-DYN 1800 a été livré et installé dans le service en 2006 par la société ASL-MALI. Après installation, l'ingénieur nous a expliqué le fonctionnement de l'automate. L'ingénieur, bien qu'il réside au Burkina Faso, est resté à notre disposition en cas de problème.

Après l'année de garantie la société ASL-MALI nous a changé gratuitement la carte électronique de l'automate qui était hors d'usage.

La présente attestation est délivrée à la demande des contrôleurs de l'état malien.

Bamako, le 26 janvier 2009
Le chef de service

Pr Ibrahim MAIGA