

# Thème 3 B

## Variation génétique et santé

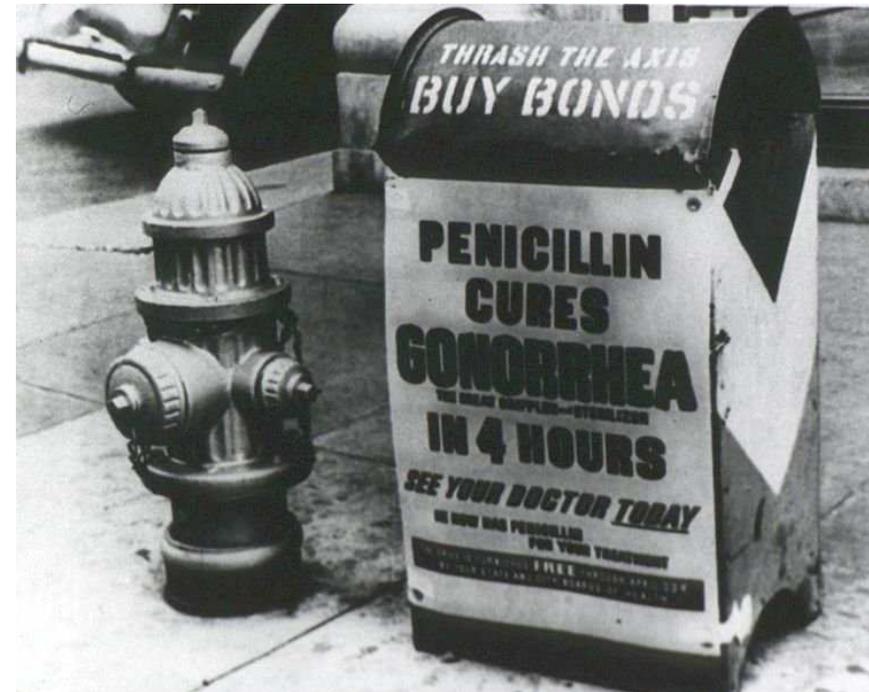
IV. Bactérie et résistance aux antibiotiques

# A. qu'est ce qu'un antibiotique ?

Les **antibiotiques** sont des molécules d'**origine naturelle ou de synthèse** à action spécifiquement **antibactérienne** (*bactéricides ou bactériostatiques*) et qui agissent à faible dose. Ils sont sans effet sur les virus ou les champignons.

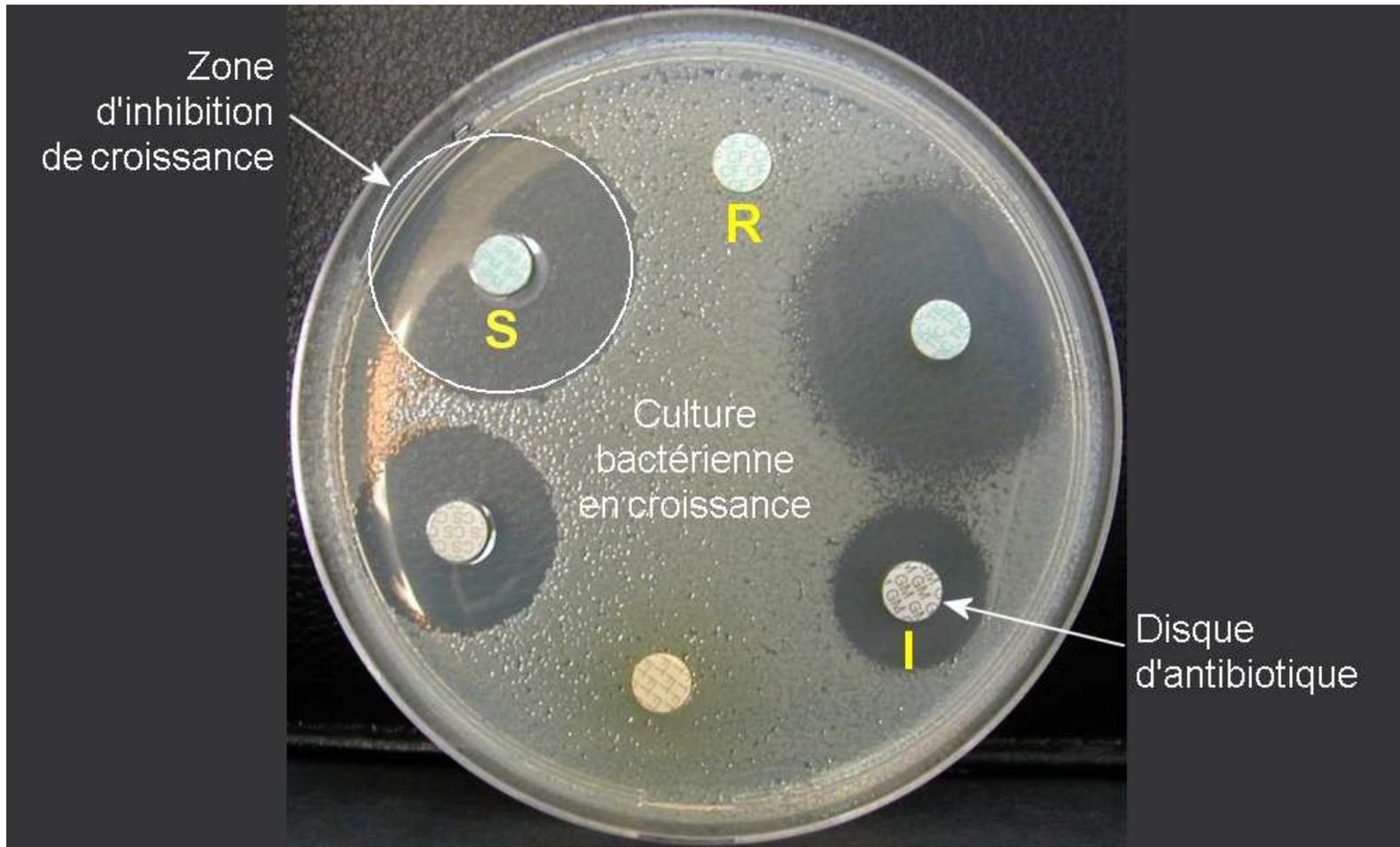
*Les antibiotiques naturels sont fabriqués par des micro-organismes (champignons ou bactéries) et leur permettent d'éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur milieu (auréole d'inhibition autour de la colonie de Pénicillium).*

- Le premier antibiotique, la **pénicilline**, a été découvert en 1928 par **Alexander Fleming** (1) chez le champignon *Penicillium notatum*. La **pénicilline** a été ensuite produite industriellement à partir de 1944 et a rapidement permis de vaincre de graves infections.
- Les antibiotiques ont ainsi fait progresser l'espérance de vie de plus de 10 ans, soit plus qu'aucun autre médicament à tel point qu'ils ont rapidement été considérés comme des "**médicaments miracles**" (2). L'efficacité des antibiotiques a conduit à développer leur usage non thérapeutique (en médecine vétérinaire, comme additifs dans l'alimentation animale ou dans le traitement des maladies bactériennes des plantes).

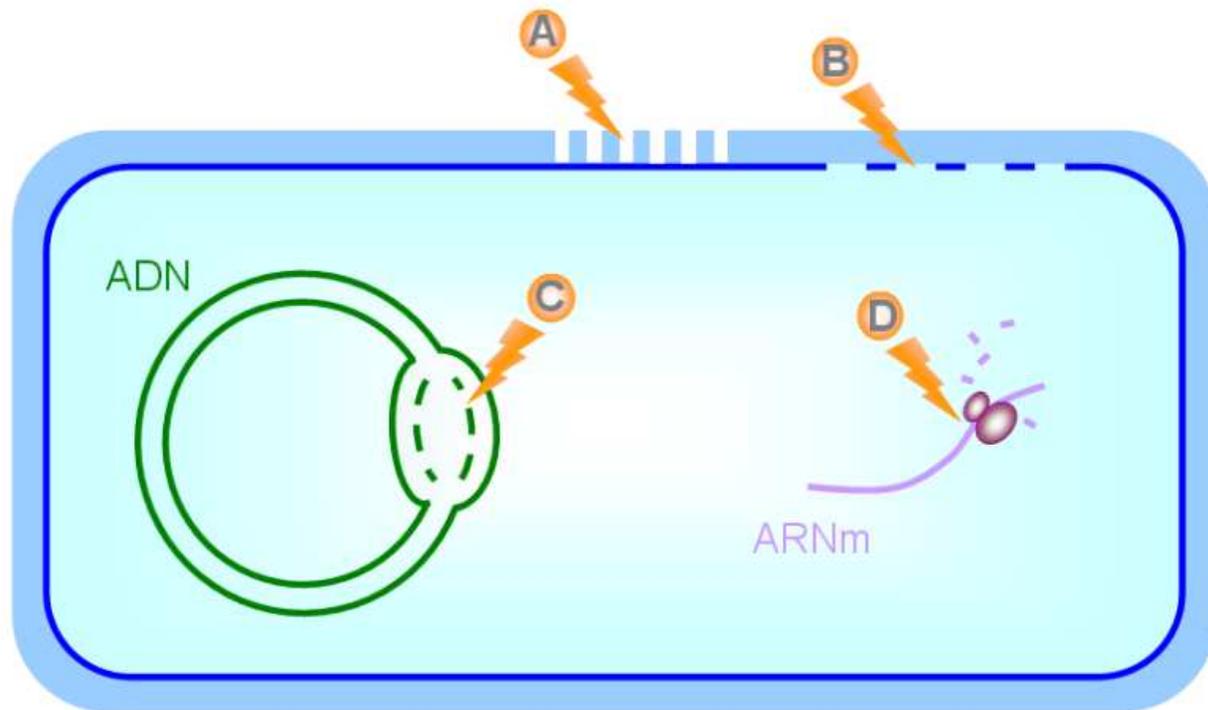


- Un même **antibiotique** n'agit pas sur toutes les bactéries. Pour déterminer l'antibiotique le plus efficace contre un germe donné on réalise un **antibiogramme**.
- La bactérie est cultivée sur milieu gélosé dans un boîte de Pétri en présence de disques de buvard imprégnés d'**antibiotiques**\*. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque et sa concentration est d'autant plus faible que l'on s'éloigne du disque. Plus l'**auréole d'inhibition** est grande plus l'antibiotique est efficace. Pour un antibiotique donné une souche donnée est soit sensible **S**, résistante **R** ou intermédiaire **I**.

# Ex d'antibiogramme



# Mode d'action des antibiotiques



■ Paroi bactérienne  
— Membrane cytoplasmique

● Antibiotique  
⚡ Blocage

# Mode d'action des antibiotiques

Chaque **famille d'antibiotiques** se fixe sur une **cible spécifique** et bloque une étape essentielle du développement de la bactérie :

-Synthèse de la **paroi** (A : *pénicillines*, *céphalosporine*),

-Synthèse de la **membrane cytoplasmique** (B : *polymixines*),

-Synthèse de l'**ADN** (C : *quinolones*),

-Synthèse des **protéines** par les ribosomes (D : *streptomycine*, *chloramphénicol*, *tétracyclines*).

## B. Origine de la resistance

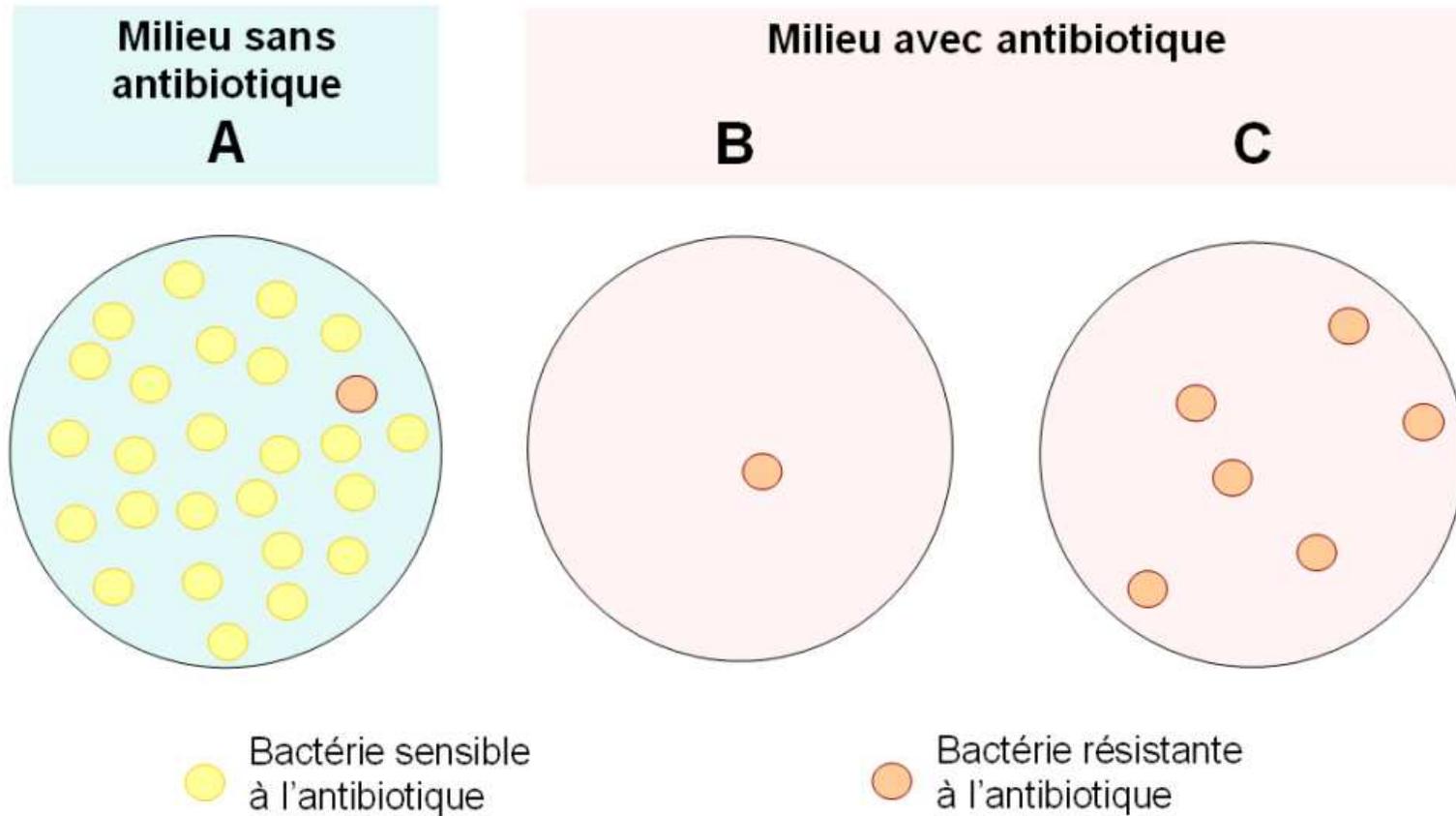
- Pour être actif un antibiotique doit parvenir au **contact** de la bactérie, y **pénétrer**, ne pas être **désactivé** et se fixer sur sa **cible**.
- Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, l'antibiotique se révèle inefficace, c'est le phénomène de **résistance**.

Que constatez vous ?



- On distingue des **résistances naturelles** qui s'observent chez tous les individus d'une même espèce (*par exemple, les bactéries productrices d'antibiotiques sont insensibles aux substances qu'elles produisent*) et des **résistances acquises** qui ne s'observent que dans quelques souches d'une espèce normalement sensible.

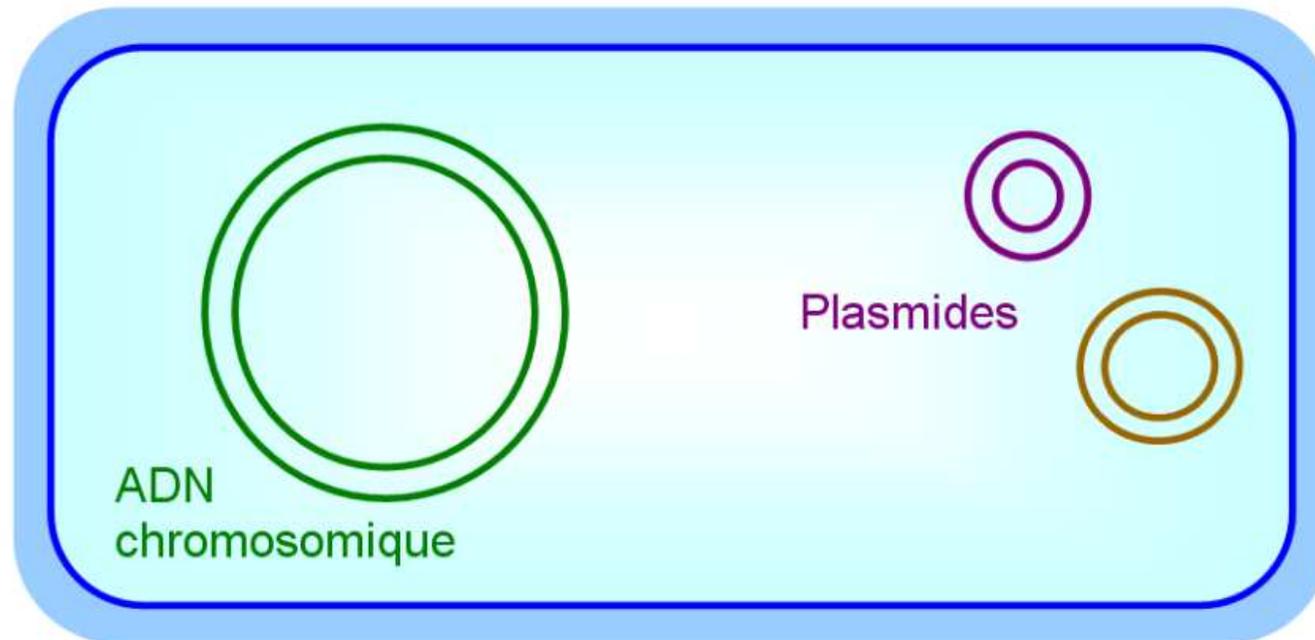
# Mutation et résistance



- Les **mutations** sont des phénomènes **rare**s, qui apparaissent **spontanément** avec des fréquences de l'ordre de  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$ . **Les antibiotiques ne sont pas mutagènes** mais **sélectionnent** les rares mutants résistants (B) au sein d'une population (A) car ils détruisent ou inhibent uniquement les bactéries sensibles. Cette résistance confère un **avantage sélectif** à la **souche mutante** qui lui permet de se multiplier (C) en présence de l'antibiotique. Cela d'autant plus qu'elle est débarrassée de la compétition avec la **souche sauvage**.

- La probabilité d'obtenir par mutation des bactéries résistantes à **deux antibiotiques** (doubles mutants) est égale au produit de la probabilité d'apparition de chacune des mutations considérées indépendamment (soit  $10^{-12}$  à  $10^{-18}$ ). Cela devrait donc être exceptionnel. Pourtant on observe souvent des souches **résistantes à plusieurs antibiotiques**. Un autre mécanisme intervient.

# Rappel



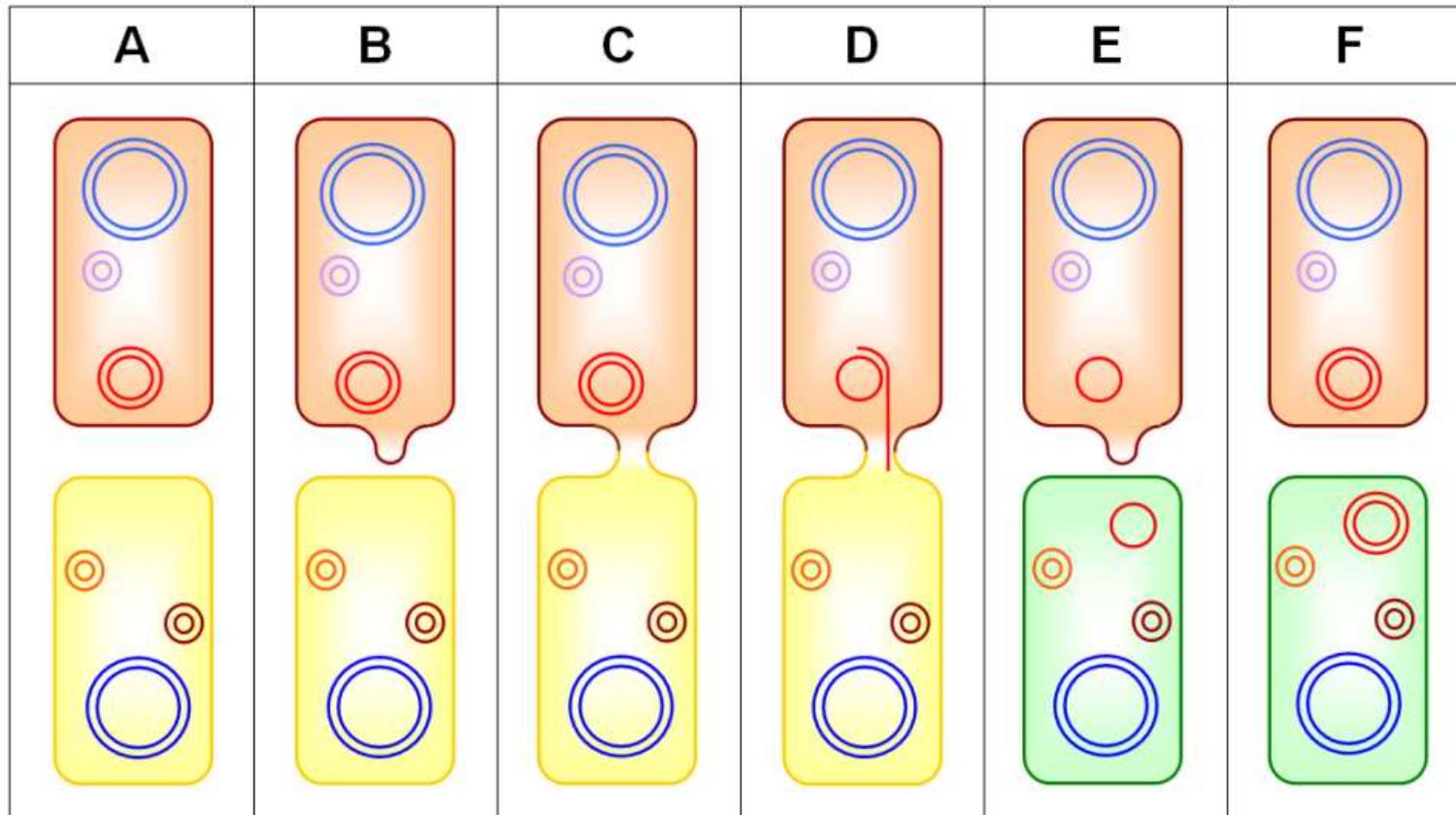
■ Paroi bactérienne

— Membrane cytoplasmique

# Rappel

- L'**information génétique** d'une **bactérie** est portée par :
  - un unique **chromosome** formé d'une molécule d'**ADN chromosomique**, en général circulaire, qui contient toute l'information génétique indispensable à la cellule ;
  - un ou plusieurs **plasmides** qui sont des molécules d'ADN circulaires **extra-chromosomiques**, **additionnelles** et capables de **réplication indépendante** de l'ADN chromosomique. Les gènes qu'ils portent ne sont pas indispensables à la bactérie mais lui sont souvent avantageux, comme les **gènes de résistance** aux antibiotiques.

# Un processus de transfert horizontal



- La **conjugaison** est le mécanisme de transfert de gène le plus fréquent. Une **bactérie donneuse** (A en rose) entre en contact (B, C) avec une **bactérie receveuse** (en jaune). Un seul des deux brins de l'ADN d'un **plamide** est transféré (D) puis, après séparation (E), chaque cellule synthétise le brin complémentaire. Un **gène de résistance** peut ainsi être transféré entre bactéries, même si elles appartiennent à des espèces différentes, c'est une **transmission horizontale**.

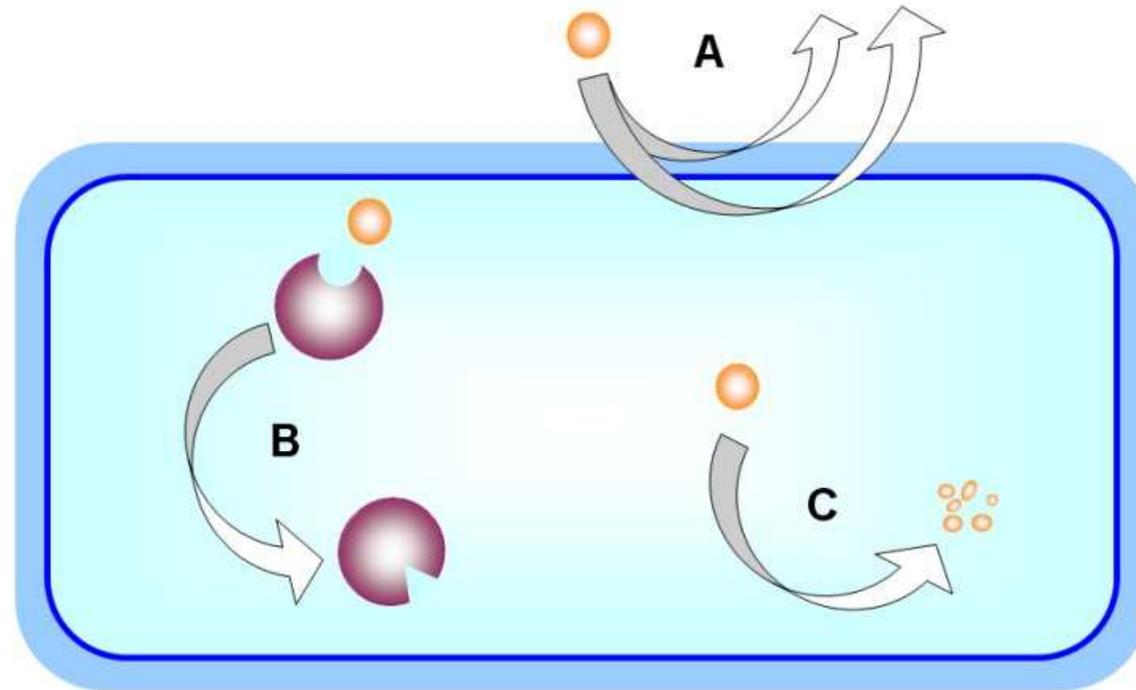
# Conjugaison bactérienne et conjugaison bactérienne

- Au cours de chaque transfert l'information génétique responsable de la résistance est dupliquée ce qui multiplie la prolifération résultant des divisions cellulaires. Une bactérie peut héberger plusieurs plasmides et il n'est pas rare qu'un même plasmide véhicule plusieurs gènes de résistance (jusqu'à 7). L'acquisition d'un tel plasmide par une bactérie lui permet d'être **multirésistante** en une seule étape.

# Les bactéries deviennent résistantes :

- - A : en devenant imperméables à leur pénétration ou en les rejetant ;
- B : en modifiant leurs cibles ;
- C : en produisant des enzymes capables de les neutraliser (*les enzymes sont des protéines qui ont pour fonction de catalyser une réaction chimique*).

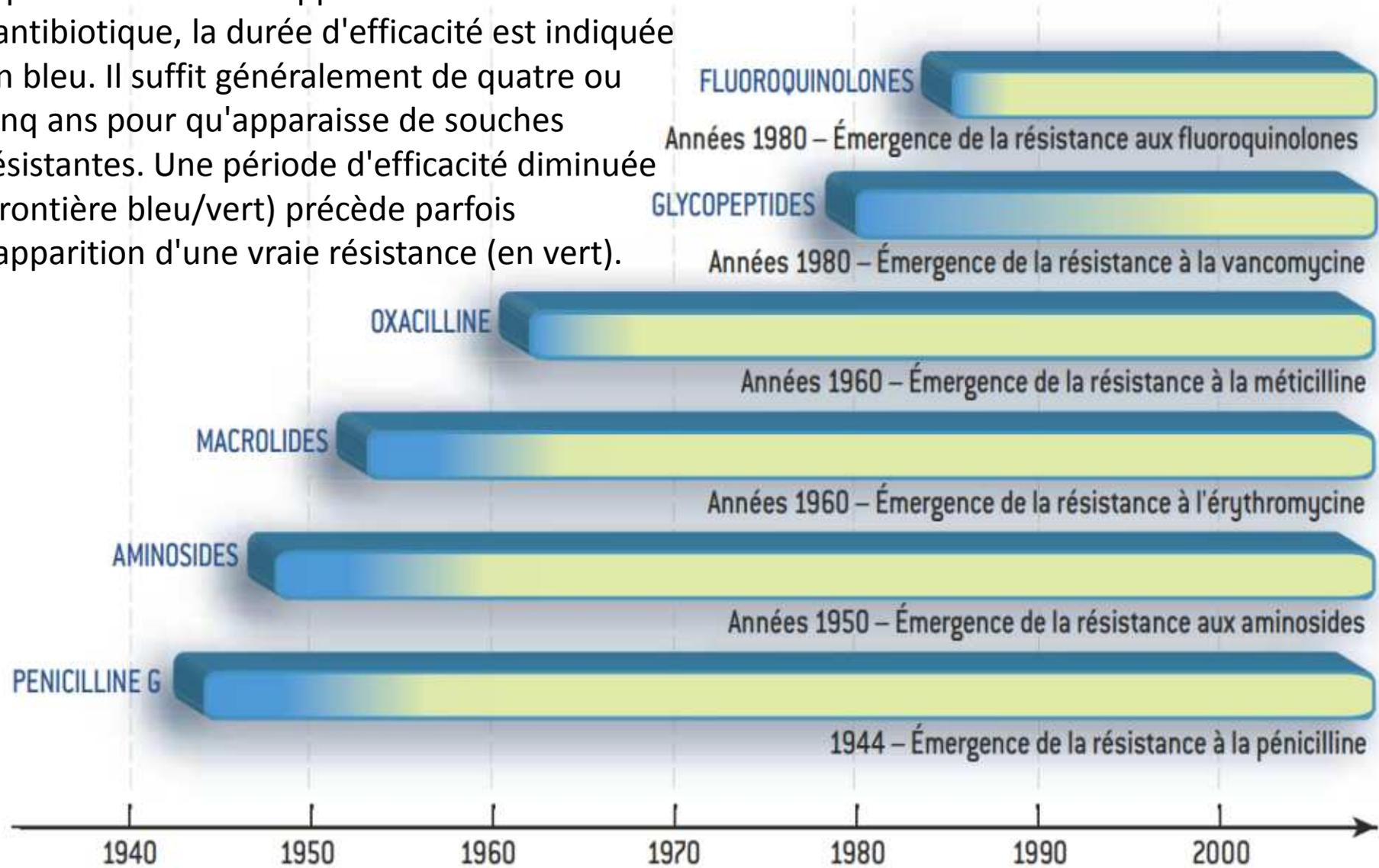
# Comment expliquer la résistance?



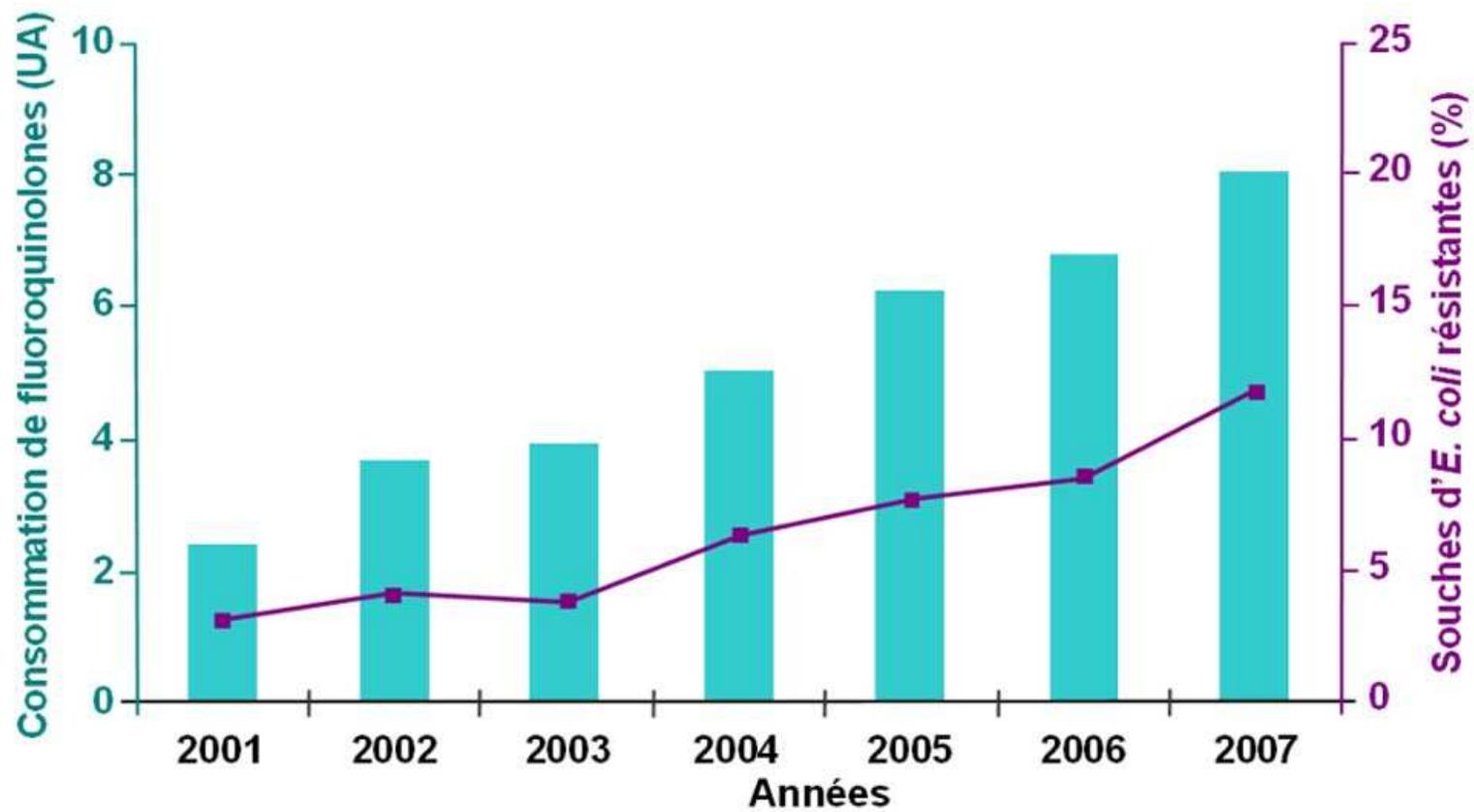
■ Paroi bactérienne  
— Membrane cytoplasmique

● Antibiotique  
● Cible de l'antibiotique

À partir de la date d'apparition de l'antibiotique, la durée d'efficacité est indiquée en bleu. Il suffit généralement de quatre ou cinq ans pour qu'apparaisse de souches résistantes. Une période d'efficacité diminuée (frontière bleu/vert) précède parfois l'apparition d'une vraie résistance (en vert).

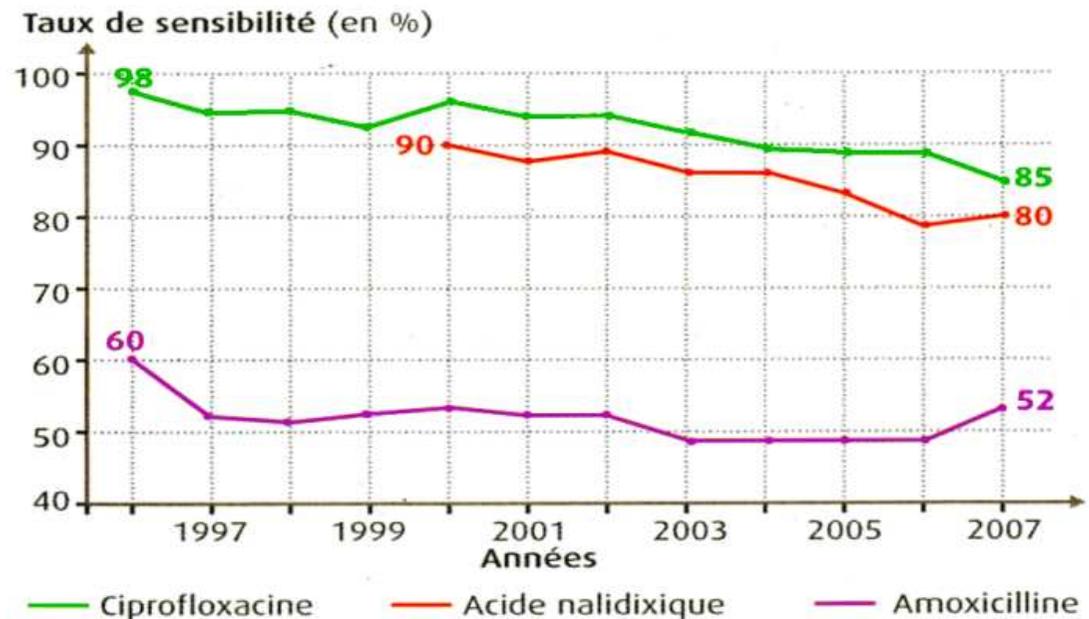


- Plus on utilise d'antibiotiques plus la proportion de souches résistantes augmente. En effet, l'administration répétée d'antibiotiques crée une **pression de sélection** qui favorise le succès des mutations et des échanges plasmidiques responsables de l'acquisition de **résistances** aux antibiotiques. Elle tend ainsi à éliminer les bactéries sensibles pour laisser place aux seules bactéries résistantes.
- *\* Consommation de fluoroquinolones dans les hôpitaux publics du Danemark et résistance d'Escherichia coli.*

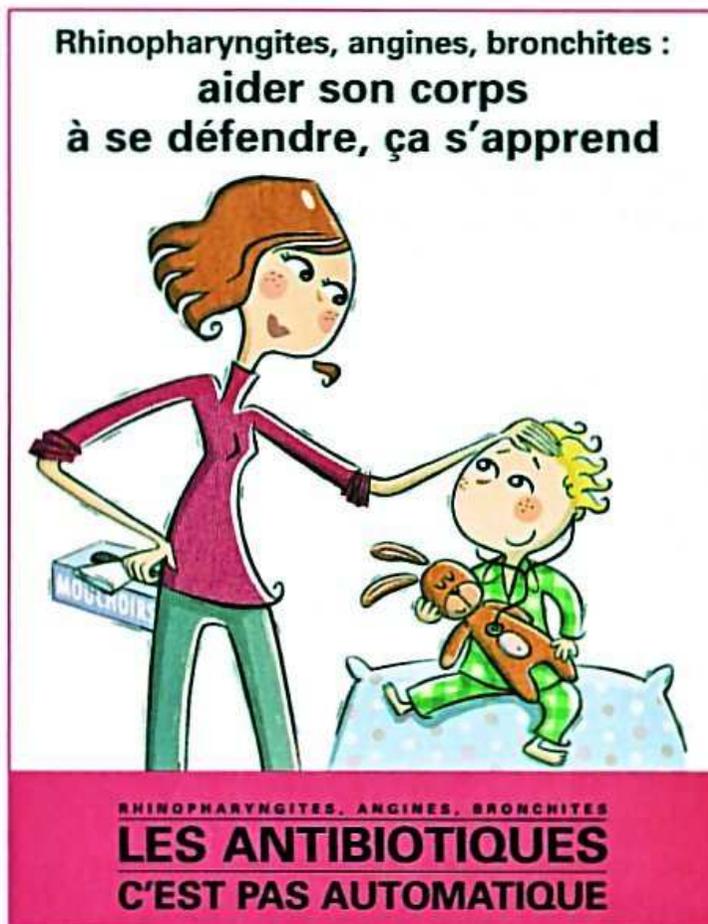


Source : Jensen et al (2009) *J. Antimicrob Chemother* 63:612-5

- Ces trois antibiotiques sont couramment utilisés en France, parfois sans prescription médicale et sans que leur utilisation soit toujours nécessaire. Cela entraîne une diminution de leur efficacité.



- Les antibioésistances ont conduit les autorités sanitaires à préconiser un usage plus raisonné des antibiotiques par des **campagnes d'information** (1) qui font connaître les règles du **bon usage des antibiotiques** (2).



LES  
**ANTIBIOTIQUES**  
UTILISÉS **À TORT**  
ILS DEVIENDRONT  
**MOINS FORTS**

- Les **antibiotiques** sont des molécules d'**origine naturelle** (*produites par des bactéries ou des champignons*) ou de **synthèse**, à action spécifiquement **antibactérienne** et qui agissent à faible dose. Leur découverte et leur utilisation ont permis de vaincre un grand nombre d'infections dans la seconde moitié du 20e siècle.
  - Certaines bactéries possèdent des **résistances naturelles** aux antibiotiques (*par exemple, les bactéries productrices d'antibiotiques sont insensibles aux substances qu'elles produisent*). Cependant, des **mutations spontanées** et des mécanismes de **transfert de gènes** provoquent une **variation génétique** dans les populations de bactéries. Parmi ces variations, certaines font systématiquement apparaître des **résistances acquises** à un ou plusieurs antibiotiques (**bactéries multirésistantes**).

- L'application d'un **antibiotique** sur une population bactérienne détruit les souches sensibles mais opère une **sélection naturelle** des **souches résistantes** et permet leur multiplication dans un environnement dépourvu de concurrence. C'est un exemple d'**évolution** visible à l'échelle humaine. L'utilisation abusive des antibiotiques favorise le développement des souches résistantes ce rend inefficace l'utilisation du médicament et pose des **problèmes de santé publique** préoccupants.