

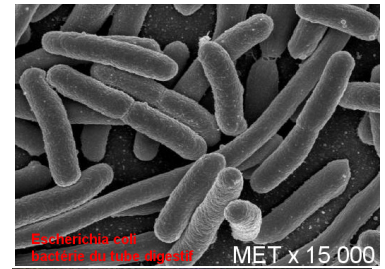
Leçon n° 10

Mutations chez les bactéries et résistance à un antibiotique

I. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? (=> activité n° 19)

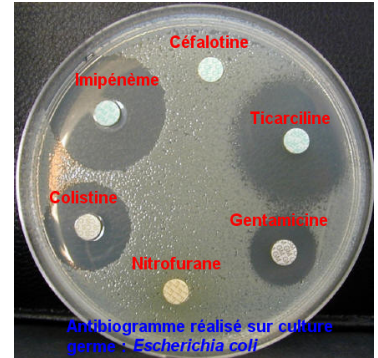
1) Qu'est-ce qu'un antibiotique ?

+ Un **antibiotique** (du grec *anti* : «contre», et *bios* «vie») est une molécule qui détruit des bactéries ou bloque leur croissance. Un grand nombre d'antibiotiques sont des **molécules naturelles**, fabriquées par des micro-organismes, des champignons (ex : **pénicillines** (produites par le champignon "pénicillium") ou d'autres bactéries. Ces dernières les produisent pour éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur biotope. Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie.... Il existe également des antibiotiques de synthèse.



2) Le contexte de leur utilisation

+ Les antibiotiques sont prescrits lors d'**infections microbiennes d'origine bactérienne**, du tube digestif, de l'appareil uro-génital... lors de plaies profondes ou après des piqûres d'insectes ou de tiques.
+ la prescription, par un médecin, d'un antibiotique, se fait après **identification du germe bactérien infectant**, après sa **mise en culture** dans des boîtes de Pétri et après **réalisation d'un antibiogramme** (la culture bactérienne obtenue est soumise à des pastilles d'antibiotiques pour déceler les antibiotiques efficaces contre cette culture. Les plages claires qui se forme autour des pastilles dénotent une destruction massive de bactéries : on dit que les bactéries sont **sensibles à l'antibiotique** testé ; quand aucune plage ne se forme, les bactéries n'ayant pas été tuées par les pastilles sont qualifiées de résistantes à l'antibiotique testé.



II. La résistance ou la sensibilité des bactéries aux antibiotiques (=> activité n° 19)

1) Une bactérie sensible est une bactérie incapable de détruire l'antibiotique

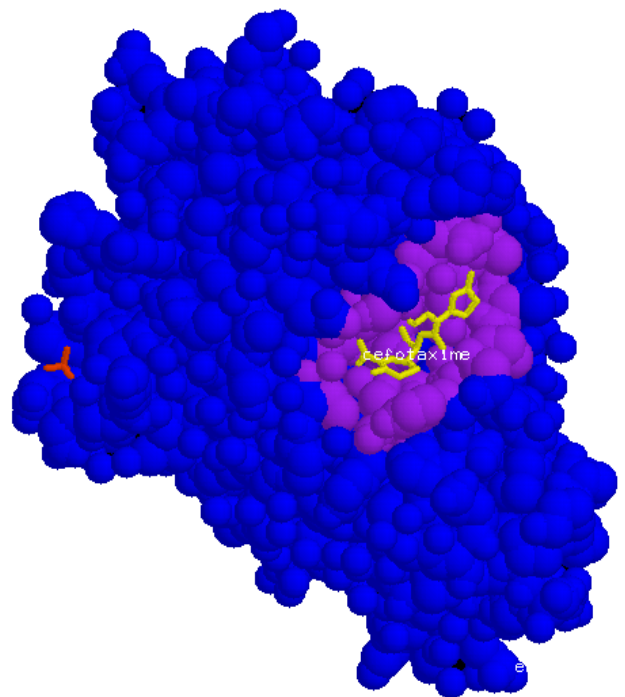
+ Les antibiotiques **détruisent** les bactéries en agissant pour **bloquer la synthèse de leur paroi** ou en bloquant **la synthèse de protéines vitales** pour les bactéries (perturbation de l'activité des ribosomes bactériens) ou en empêchant la production d'énergie (sous forme d'ATP).

2) Une bactérie résistante aux antibiotique est une bactérie capable de neutraliser l'antibiotique

+ Les bactéries sont capables de neutraliser les antibiotiques par **action enzymatique**. Chez *Escherichia coli*, une enzyme, le **β lactamase** (en bleu sur la photo) est capable de reconnaître l'antibiotique (céfotaxime : en jaune sur la photo) au niveau d'un site actif (en violet sur la photo) dont la forme 3D épouse parfaitement celle de l'antibiotique. Certains acides aminés de ce site découpent alors l'antibiotique (en rouge : un fragment après découpe de l'antibiotique) et les morceaux se dégagent alors du site, le laissant vacant pour d'autres réactions de dégradations. L'antibiotique, neutralisé par la bactérie fait de cette dernière une bactérie résistante.

+ Notons que des **mutations du gène** codant pour ces enzymes rendent inactive l'enzyme et la bactérie devient sensible (voir TP) mais d'autres mutations, par modification du site actif **étendent la résistance bactérienne à d'autres antibiotiques**.

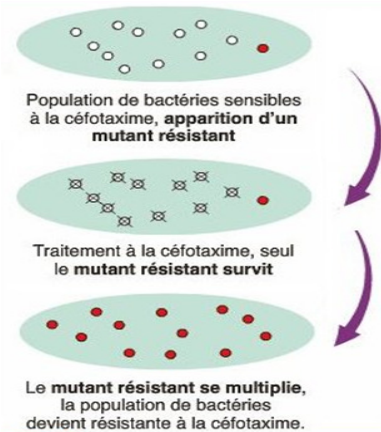
+ Les antibiotiques agissent sur les bactéries en se fixant sur des **cibles précises** (qui reconnaissent spatialement les antibiotiques). C'est donc souvent par des mutations de gènes codant pour ces cibles que les bactéries en modifiant la forme de ces cibles empêchent leur reconnaissance par les antibiotiques et échappent ainsi à leurs effets destructeurs.



3) Résistance bactérienne et sélection naturelle

+ Remarquons que les bactéries produisent elles-mêmes des antibiotiques destinés à empêcher le développement des autres bactéries concurrentes. De telles bactéries disposent bien évidemment de mécanismes pour se protéger de leur propre antibiotique.

+ Suite à des mutations, certaines bactéries (en petit nombre) deviennent **résistantes à un antibiotique** alors que d'autres bactéries sont sensibles. L'antibiotique détruit donc les souches sensibles et épargne les résistantes qui vont alors proliférer. L'apparition de formes résistantes est donc le **résultat d'une évolution par sélection naturelle** : l'antibiotique exerçant une **pression sélective forte** qui élimine les souches sensibles au profit des souches résistantes. Par ce mécanisme de sélection naturelle, les **souches résistantes deviennent de plus en plus fréquentes**.

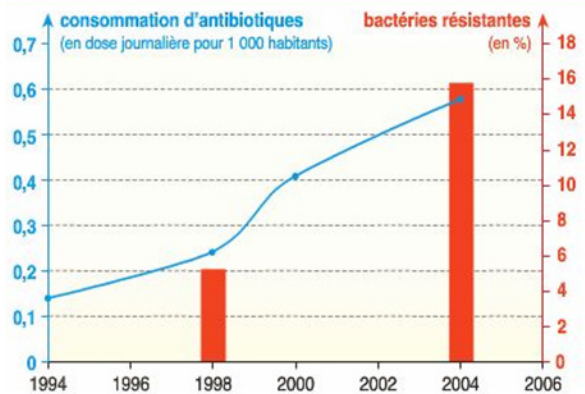


III. Les résistances bactériennes, un problème de santé publique (=> activité n° 19)

1) Les résistances bactériennes proviennent d'une utilisation abusive d'antibiotiques

+ Des études ont montré que **plus un antibiotique était prescrit, plus les bactéries devenaient résistantes** à cet antibiotique (voir schéma). Ces résistances du fait des mouvements de populations (et donc des souches bactériennes qu'elles colportent) deviennent rapidement mondiales et un antibiotique efficace au début devient vite une molécule inutile. Exemple (ci-contre) : les **fluoroquinolones**, antibiotiques devenus **inefficaces** contre les infections urinaires à *Escherichia coli* en l'espace de 10 ans de prescription.

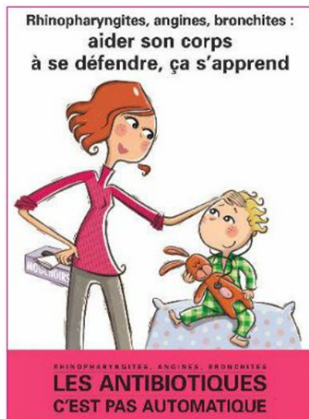
+ Les antibiotiques sont actuellement utilisés dans **tous les domaines** et souvent de façon abusive, **en traitement préventif, curatif** ou même **en complément alimentaire**, dans **l'alimentation animale**, dans les **piscicultures**, en **médecine vétérinaire** ou encore comme **pesticides pour le traitement des végétaux**. Cet usage **dans tous les domaines** des antibiotiques **accentue le développement de population de microbes antibiorésistants**. Par ailleurs ces bactéries deviennent **multi-résistantes** aussi **multi-résistants** du fait des transferts entre bactéries, les gènes codant ces enzymes de résistance **peuvent se propager et transmettre la capacité de résistance à d'autres espèces**. C'est ce qui est observé dans l'environnement.



2) L'apparition de souches multi et super-résistantes

+ Découverte en Inde (en 2010) de bactéries possédant une enzyme β lactamase (la NDM-1) capable de détruire quasi-totalité des antibiotiques connus (voir ci-contre).

+ Ces **formes de résistances bactériennes** ont été retrouvées dans plusieurs hôpitaux (ce qui s'explique par fait que l'hôpital est le lieu par excellence où des antibiotiques variés sont utilisés à forte doses, multipliant

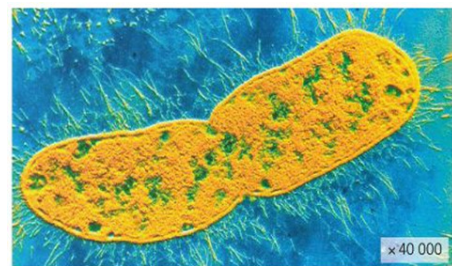


ainsi les risques de multi-résistances. On explique ainsi les **pathologies nosocomiales** (=

pathologies qui apparaissent dans des établissements de santé).

+ Le problème médical est donc la recherche de nouvelles molécules antibiotiques capables d'être efficaces contre ces bactéries résistantes. Et c'est manifestement en préservant la **biodiversité du vivant** que l'on pourra y rechercher ces nouvelles molécules antibiotiques.

+ Pour limiter les acquisitions de nouvelles résistances, il convient **d'utiliser les antibiotiques à bon escient** (ils sont **inutiles dans les maladies virales**) et de **respecter la durée de prescription** de ces antibiotiques, car c'est en arrêtant trop tôt un antibiotique que l'on fait apparaître de nouvelles résistances.



Klebsiella pneumoniae, une des bactéries super résistantes trouvées à Chennai, en Inde.