

***GENETIQUE BACTÉRIENNE ET RÉSISTANCE
AUX ANTIBIOTIQUES***

15 Octobre 2007

DCEM1

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY
DCEM1 15/10/2007

Docteur M. Hornstein

PLAN :

Introduction

- *Génétique*, Science de l'hérédité qui permet la compréhension des mécanismes gouvernant les organismes supérieurs aussi bien que les micro-organismes qui peuvent être utilisés comme « outils » (génie génétique)
- *Résistance aux antibiotiques*, définition (problème de santé publique)
mise en évidence (antibiogramme),
mécanismes : biochimiques (β -lactamases), génétiques
- *Supports génétiques de la résistance* :
chromosome, plasmides, transposons, intégrons
- *Acquisition de la résistance* :
mutation, transfert de gènes à la descendance
transfert de gènes à d'autres bactéries : conjugaison,
transformation, transduction,
mobilisation de gènes à l'intérieur d'une même bactérie :
transposition, intégration
- *Sélection de bactéries résistantes*, maîtrise de la prescription des ATB
- *Quelques règles d'antibiothérapie*

INTRODUCTION

Pourquoi relier la génétique à la résistance aux antibiotiques ?

L'efficacité d'un antibiotique dépend de nombreux facteurs :

- Nature de l'antibiotique (structure chimique)
- Le fait que l'antibiotique puisse ou non atteindre le foyer où se trouvent les bactéries,
- qu'il puisse ou non pénétrer dans la bactérie pour atteindre sa cible, sans être inactivé par des enzymes bactériennes.

Les mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont des phénomènes qui résultent de la structure GENETIQUE de la bactérie, naturelle ou acquise, qui détermine ses structures biochimiques qui la rendront sensible ou résistante à tel ou tel antibiotique.

GÉNÉTIQUE :

Science de l'hérédité.

Transmission des caractères d'une génération à l'autre.

Concerne les Eucaryotes et les Procaryotes.

A élucidé certains mécanismes concernant les **bactéries** mais aussi les **organismes supérieurs** grâce à :
la *biologie moléculaire* et au "*génie génétique*"

Utilisation des microorganismes (bactéries, bactériophages)

qui sont des outils pratiques car :

- * simples,
- * au matériel génétique limité,
- * à la multiplication rapide (100 générations en 1 jour 1/2, *E.coli*)
- * qui ont permis d'établir le code génétique (*E. coli*)

Avancées en thérapeutique humaine (hormone de croissance, insuline ...)

Compréhension et maîtrise de phénomènes

d'intérêt médical : Diag. bactérien : sondes, hybridation moléculaire, PCR.
Physio-pathologie des maladies infectieuses

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

Résistance aux Antibiotiques ---> Stratégie de lutte

RÉSISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Les **bactéries** sont naturellement **sensibles** (S) à un certain nombre d'antibiotiques (ATB) et **résistantes** (R) à d'autres = *résistance naturelle (chromosomique)*

spectre théorique d'un antibiotique = ensemble des espèces bactériennes naturellement sensibles à cet antibiotique

Une souche devient **RÉSISTANTE** à un antibiotique lorsqu'elle peut se multiplier en présence d'une concentration de cet antibiotique supérieure à la (C) maximale tolérée par les bactéries "sauvages" de la même espèce = *résistance acquise* par différents mécanismes

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistance aux antibiotiques = phénomène important et inquiétant, véritable enjeu de santé publique.

Course poursuite entre la résistance des bactéries et l'industrie pharmaceutique pour trouver des antibiotiques qui « résistent à la résistance ». Mais phénomène d'adaptation des bactéries.

Corrélation entre forte consommation d'ATB dans un pays et niveau de résistance des bactéries.

Il existe une forte **PRESSION de SELECTION** de bactéries résistantes due à l'énorme consommation d'antibiotiques (ATB) dans toute l'Europe, mais surtout en France. En effet, l'emploi d'un ATB élimine les bactéries sensibles au profit des **RESISTANTES** qui se multiplient.

Une prise de conscience de ce phénomène a amené **l'Institut Pasteur** et la **Caisse d'Assurance Maladie (CNAM)** à lancer ensemble, en 2002, un programme « antibiotiques » sur 5 ans, en vue de sensibiliser la population et les médecins (de ville et hospitaliers) à agir en synergie pour diminuer la consommation d'antibiotiques.

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

DCEM1 15/10/2007

On a depuis observé une diminution des prescriptions, avec une baisse cumulée de **17%** entre **2002 et l'hiver 2005-2006**, dont - 31% chez les enfants de 0-5 ans (résultats Institut Pasteur). Sur l'ensemble de la population, la baisse des prescriptions se maintient depuis 3 ans autour de 3,5%, soit **17,7 millions de traitements inutiles évités** depuis le début du programme.

Cependant, la France reste parmi les pays européens les plus touchés avec **30 doses d'antibiotique par jour** (*ddd = defined daily dose*) **pour 1000 habitants** en 2006 (36,6 en 2002).

Elle détenait le triste record en Europe de la résistance du Pneumocoque à la Pénicilline G. On assiste à une amélioration : le taux de résistance, qui était de 41% en 2003, est descendu à 36,2% en 2005.

Il subsiste encore environ 50% de prescriptions inadaptées, le but est d'atteindre **25%** qui situerait la France dans « les consommateurs moyens ».

L'effort se poursuit depuis Janvier 2006, grâce à un partenariat entre l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie), le Ministère de la Santé, les Fédérations Nationales représentatives des établissements de Santé, la Société Française de Pédiatrie, les Médecins généralistes ...

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

DCEM1 15/10/2007

* la Médecine humaine représente environ 52 % des prescriptions d'ATB

80 % en ville

20 % dans les **hôpitaux**

avec sélection de **bactéries multirésistantes (BMR)** souvent responsables d'**infections nosocomiales**.

Les résistances aux ATB entraînent un **surcoût**, surtout social mais aussi économique :

Augmentation de la morbidité et de la **mortalité**

Prolongation des traitements et durées de séjour.

* la Médecine vétérinaire a également une part de responsabilité dans l'émergence de la résistance aux ATB, par des consommations importantes

En Médecine Vétérinaire la prescription d'antibiotiques était en 1995 :

- à visée curative, pour traiter les animaux infectés
- à visée préventive, pour la prophylaxie des infections

bactériennes dans les élevages.

De plus, les antibiotiques étaient utilisés dans des additifs alimentaires comme promoteurs de croissance (jusqu'à 15% des prescriptions)

—> des souches de bactéries Résistantes, responsables d'infections animales : *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, ont été transmises par l'alimentation des animaux aux humains.

Désormais, en Médecine vétérinaire, l'Union Européenne a décrété :

- l'**interdiction** d'utiliser pour traiter les animaux des antibiotiques prescrits en médecine humaine. (NB : une bactérie R à un ATB utilisé seulement chez l'animal, comme l'avoparcine, peut devenir R à un ATB donné chez l'homme : la vancomycine).

- l'**interdiction** d'utiliser les ATB en prévention

- l'**utilisation** de traitements curatifs sur **seule prescription vétérinaire**

MISE en ÉVIDENCE de la RÉSISTANCE

On étudie la **résistance réelle** (et non théorique) : de la souche bactérienne isolée d'un produit pathologique **chez le patient** :
Plusieurs techniques peuvent être employées :

- **Antibiogramme** : méthode rapide, très utilisée en pratique courante = mise en contact, dans une boîte de Petri, de la souche avec des disques imprégnés des différents antibiotiques (ATB) supposés être efficaces sur la bactérie, d'après son spectre théorique de résistance.

---> **Diffusion** des antibiotiques dans la gélose, inhibition de la culture de la bactérie plus ou moins importante selon les ATB. On mesure le diamètre d'inhibition autour du disque, et on se réfère à des tables (ou abaques) qui permettent de supposer que la souche sera : “sensible”, ou “résistante” à l'antibiotique étudié, s'il est donné à doses habituelles, ou : “intermédiaire” c-à-dire sera “sensible” si on augmente les doses.

L'antibiogramme donne une **appréciation** des concentrations minimales inhibitrices ou **CMI**, des différents ATB sur la souche étudiée ou concentration minimale inhibitrice (courbes de concordance entre CMI et diamètres d'inhibition sur l'antibiogramme).

- *D'autres techniques* (en milieu liquide ou solide) déterminent :
la **CMI** c'est-à-dire la bactériostase
et la **CMB** (concentration minimale bactéricide) c-à-d la bactéricidie,
par la mise en contact de concentrations croissantes de l'antibiotique
avec un inoculum bactérien jusqu'à obtenir l'absence de culture visible
et numération des survivants pour savoir si les bactéries sont seulement
inhibées ou détruites.

Techniques plus longues et délicates que l'antibiogramme
À n'employer que dans le cas d'infections graves (endocardites)

- On détermine par ces différentes techniques :
le "**phénotype**" de résistance aux ATB d'une souche ou "**antibiotype**"

MECANISMES de la RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

On distingue :

- les mécanismes biochimiques
- et les mécanismes génétiques

MECANISMES BIOCHIMIQUES de la RESISTANCE aux ANTIBIOTIQUES

1) Modification de perméation de la membrane externe :

a) porines :

β-lactamines ex : imipénème

aminoglycosides ex : amikacine

fluoroquinolones ex : ciprofloxacine

glycopeptides ex : vancomycine

b) lipopolysaccharide (LPS) : *fluoroquinolones*

2) Modification de la cible (site d'action de l'antibiotique [ATB]) :

PLP *β-lactamines*

ADN gyrase *fluoroquinolones*

Ribosomes 30 S *aminoglycosides*

23 S *macrolides* ex : érythromycine

3) Synthèse d'enzymes d'inactivation de l'ATB :

Acétylation, phosphorylation, nucléotidylation : *Aminoglycosides*

Acétylation : *Chloramphénicol*

Hydrolyse par *β-lactamases* : *β-lactamines*

estérases : *macrolides*

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

4) Efflux actif de l'ATB : *β-lactamines, tétracyclines, fluoroquinolones*

MECANISMES BIOCHIMIQUES de la RESISTANCE aux ANTIBIOTIQUES

1) Modification de perméation de la membrane externe :

a) porines :

β-lactamines ex : imipénème

aminoglycosides ex : amikacine

fluoroquinolones ex : ciprofloxacine

glycopeptides ex : vancomycine

b) lipopolysaccharide (LPS) : *fluoroquinolones*

2) Modification de la cible (site d'action de l'antibiotique [ATB]) :

PLP *β-lactamines*

ADN gyrase *fluoroquinolones*

Ribosomes 30 S *aminoglycosides*

23 S *macrolides* ex : érythromycine

3) Synthèse d'enzymes d'inactivation de l'ATB :

Acétylation, phosphorylation, nucléotidylation : *Aminoglycosides*

Acétylation : *Chloramphénicol*

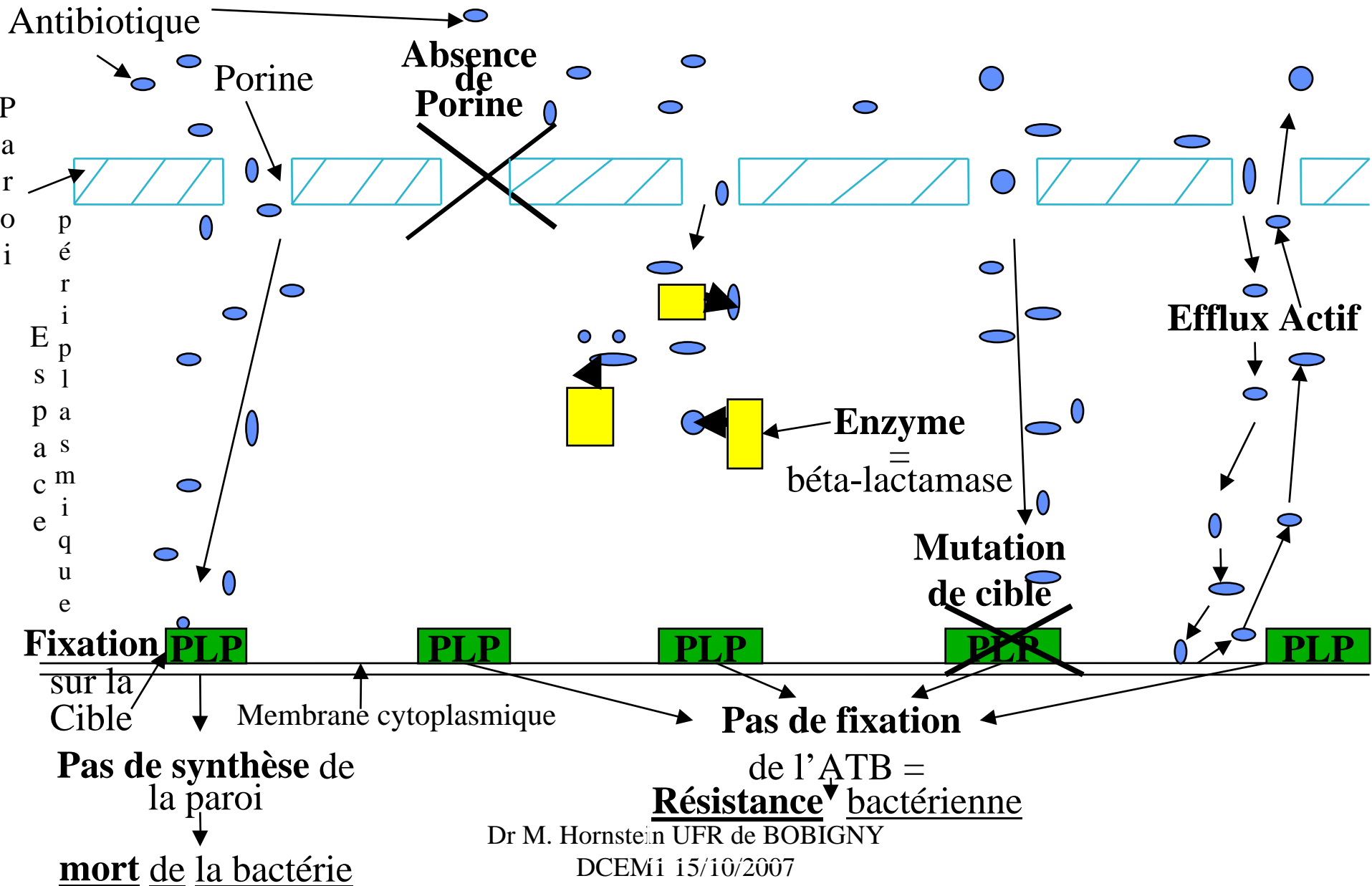
Hydrolyse par β-lactamases : *β-lactamines*

estérases : *macrolides*

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

4) Efflux actif de l'ATB : *β-lactamines, tétracyclines, fluoroquinolones*

MECANISMES de la RESISTANCE aux B- LACTAMINES



Plusieurs mécanismes biochimiques associés dans une même famille : ex : *β -lactamines* :

- * inactivation enzymatique par une β -lactamase
- * délétion des protéines de la membrane externe
- * altération des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Aminoglycosides :

- * modification enzymatique par acétylation, phosphorylation et nucléotidylation
- * altération ribosomale
- * réduction du captage du produit

Macrolides et Lincosamides :

- * modification enzymatique par estérase (macrolides) ou nucléotidylation, phosphorylation (lincosamides)
- * altération de l'ARN ribosomal 23S

Quinolones et Fluoroquinolones:

- * altération de la sous-unité A de l'ADN gyrase et topoisomérase
- * diminution de la perméabilité au produit

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

Un même mécanisme touche plusieurs familles

β -LACTAMASES

PENICILLINASES (vraies) : Cocci à Gram positif (*Staphylococcus*)

PENICILLINASES des Bacilles à Gram négatif. On doit dire :

β -LACTAMASES à large spectre (ne pas confondre avec spectre étendu)

Il en existe un grand nombre : TEM, OXA, CARB, SHV...

Il existe des **inhibiteurs** : **Acide clavulanique**, Sulbactam, Tazobactam

CEPHALOSPORINASES : (plusieurs niveaux de production)

Bas niveau : céphalosporinases dites « de base »

Niveau moyen

Haut niveau (céphalosporinases hyperproduites, ou dérégulées)

Il existe un **inhibiteur** : la **cloxacilline**

β -LACTAMASES à spectre étendu : (BLSE)

CARBAPENEMASES ou IMIPENEMASES

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

TRI = TEM Résistant aux inhibiteurs

DCFM1 15/10/2007

SUPPORT GÉNÉTIQUE de la RÉSISTANCE

Résistance naturelle : chromosomique

Résistance acquise : résulte d'une *modification génétique*

* mutation sur plasmide ou chromosome

= transmission verticale (à la descendance de la bactérie concernée)

* acquisition de matériel génétique étranger : **plasmide**

avec passage de bactérie à bactérie (phénomène **épidémique**)

= transmission horizontale par conjugaison souvent de résistance à plusieurs antibiotiques en même temps, car situés sur le même plasmide

Autres transferts possibles : transformation, transduction

* mobilisation de caractères de résistance à l'intérieur d'une même bactérie : **transposons, intégrons** avec addition de matériel génétique par transposition, intégration

**AUGMENTATION GLOBALE DE LA
RÉSISTANCE BACTÉRIENNE**

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

Rôle de la *pression antibiotique* DCEM1 15/10/2007 **---** *maîtrise de la prescription*

SUPPORTS GENETIQUES de la RESISTANCE aux ANTIBIOTIQUES

- Chromosome
- Plasmides
- Transposons
- Intégrons

CHROMOSOME BACTÉRIEN

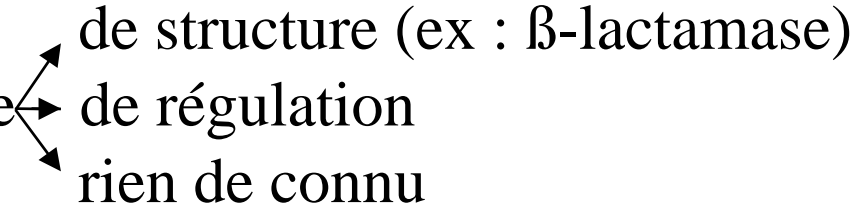
- **Nature** : ADN bicaténaire, circulaire, superenroulé
1000 fois + long que la bactérie

PM < ou = $2 \cdot 10^9$ daltons

code pour 500 à 10 000 gènes = identité de la bactérie

- **Transcription** en ARN messenger,

- **Traduction** en protéines au niveau des ribosomes

--> Un gène code pour une protéine 

- **Réplication** selon le mode semi-quantitatif : coupure double-brin,
puis réplication de chaque brin qui sert de matrice :

Une bactérie mère donne deux bactéries filles identiques à elle-même et entre elles = clones

- **Support naturel de la résistance aux antibiotiques** qui se transmettra à la descendance = ***transmission verticale***

PLASMIDES

Les plasmides ont été découverts par Lederberg en 1952

- **Nature : ADN extra-chromosomique**

bicaténaire, circulaire (exceptions : Pl. monocaténaire et/ou linéaire)

- **Présence** en 1 ou plusieurs exemplaires (ou 0) dans une bactérie

- **Taille variable** : de $0,5 \times 10^6$ à 400×10^6 daltons

Peuvent se maintenir ou non dans les deux bactéries filles = stabilité si maintien, ou n'être transmis qu'à une des deux

- **Intégration** possible dans le chromosome d'une bactérie par recombinaison homologue = **épisomes**

---> les caractères portés par le plasmide deviennent chromosomiques pour cette bactérie qui les transmettra à sa descendance

(ex. *Klebsiella pneumoniae* : β -lactamase "SHV1")

- Les plasmides **ne sont pas vitaux** pour la bactérie , mais il peuvent porter des caractères qui lui donnent un avantage sélectif :

ex. résistance à des conditions métaboliques défavorables, à des antibiotiques...

- **Gènes portés** par les plasmides codent pour :

* leur propre réplication, autonome par rapport à celle du chromosome (origine de réplication spécifique). Il peut y avoir accumulation de plasmides et amplification des caractères (résistance)

* l'incompatibilité : non coexistence de deux plasmides proches structurellement dans une même bactérie, à la base de leur classification

* leur transfert (RTF) (inconstant : il existe des plasmides non transférables, non conjugatifs)

* le facteur F est nécessaire à la **conjugaison** entre deux bactéries et au **transfert de gènes** de l'une à l'autre après contact entre la bactérie mâle F⁺ et la bactérie femelle F⁻. Les *fimbriae* (*pili* sexuels) permettent le contact

* des caractères de **résistance aux antibiotiques R** souvent multiple
1959 épidémie de *Shigella* antérieurement sensibles, devenues multi-**R**, porteuses d'un plasmide codant pour la **R** à plusieurs antibiotiques (ce plasmide provenait d'*E. coli*). **Résistance plasmidique acquise** : **transmission horizontale épidémique, par conjugaison** surtout, concerne nombreuses familles d'antibiotiques, *ou* caract. métaboliques, *ou* **R** au Hg⁺ (antiseptiques), *ou* virulence (**invasines, toxines**), *ou* tumeurs (plantes)

TRANSPOSONS

Découverts en 1968

= “***Gènes sauteurs***” qui passent d’un réplicon à l’autre :

plasmide à plasmide, mais aussi

plasmide à chromosome ou

chromosome à plasmide

}] dans la même bactérie

- **grande facilité d’intégration**, sans nécessité d’homologie importante grâce à des séquences répétitives inversées à ses extrémités

= recombinaison dite “illégitime”

- En général réplique chez le donneur, donc maintien des caractères chez celui-ci et acquisition chez le receveur

---> **addition de matériel** génétique = augmentation de la résistance lorsqu’ils portent des gènes codant pour la R aux antibiotiques

- entraînent l’inactivation du gène dans lequel ils s’insèrent (et souvent de ceux situés en aval) ---> mutagénèse dirigée

- codent pour leur propre transposition (transposase),

- pour un répresseur qui régule la transposition et limite la létalité et

- pour une résolvase qui permet leur excision d’un réplicon

INTEGRONS

- Éléments génétiques impliqués dans la dissémination **en bloc** d'un ou plusieurs gènes de résistance aux ATB sous forme de “**cassettes**” s'insérant par *recombinaison homologue site spécifique* (différent des transposons)
- S'insèrent dans des transposons ou des plasmides ou le chromosome grâce à des séquences, présentes à leurs extrémités, fréquemment retrouvées dans les gènes de résistance aux ATB (accumulation de caractères de résistance, souvent à **plusieurs familles d'antibiotiques différents**)
- codent pour leur intégration : intégrase
- facteurs, avec les transposons, d'évolution rapide chez les bactéries

MECANISMES de TRANSFERT de la RESISTANCE

- Mutation
- Conjugaison
- Transformation
- Transduction
- Conversion lysogénique

MÉCANISMES d'ACQUISITION des CARACTÈRES de RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

MUTATIONS

sur gène de structure, ou de régulation dans :
chromosome, plasmide, transposon ou intégron

- *nature* : **modification de la séquence nucléotidique** d'un gène
---> modification du produit de ce gène. Ex. β -lactamase à spectre étendu (BLSE) = résistance à beaucoup + d'ATB que la β -lactamase d'origine (TEM) du fait de la mutation d'une seule base de cette dernière

- *caractères* :

* rares : 10^{-6} à 10^{-12}

* **non induites**, au hasard (cependant : RX, UV ou agents chimiques peuvent induire des mutations)

* transmises à la descendance de façon **stable** (sauf mutation réverse)

* **indépendantes** : probabilité de deux mutations simultanées chez le même individu = produit des proba. pour chacun des deux événements :

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

BK : INH $R10^{-7}$, Strepto $R 10^{-5}$ → proba R aux deux ATB = 10^{-12}

CONJUGAISON

- transfert de matériel génétique (plasmidique ou parfois chromosomique), total ou partiel, d'une bactérie donatrice « mâle » (F+) à une bactérie réceptrice « femelle » (F-), APRES CONTACT entre les deux bactéries. (Lederberg et Tatum 1946)

- polarité à sens unique sous la dépendance du facteur F, extra-chromosomique. Un seul brin d'ADN passe

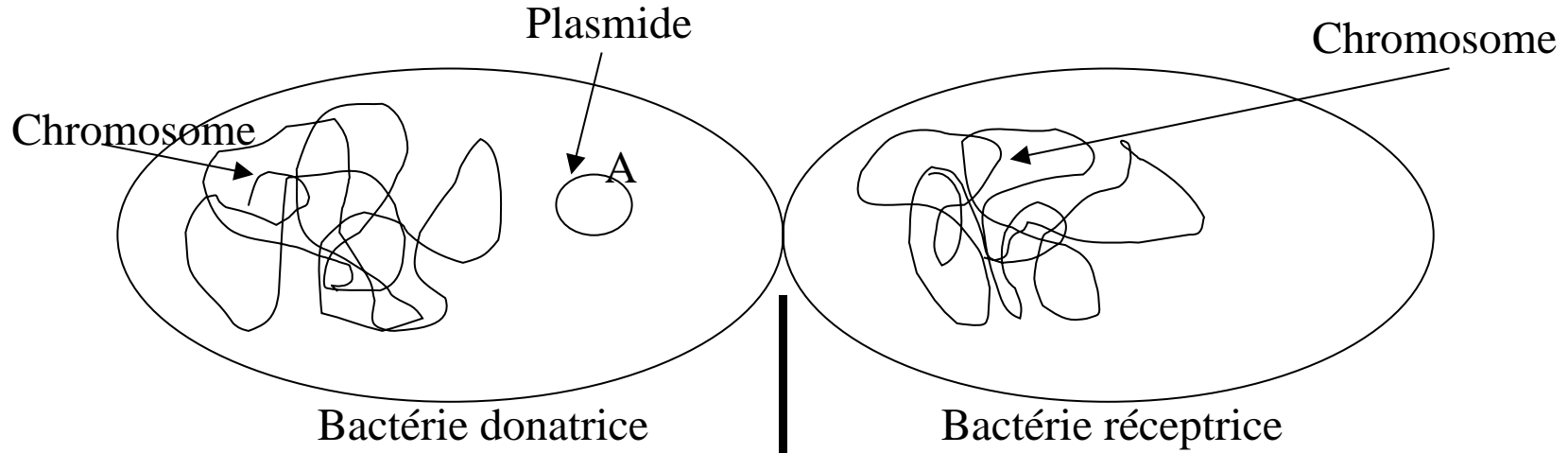
- pratiquement 100 % de transfert du facteur F lors de la conjugaison : la bactérie réceptrice devient F⁺ après avoir reçu le facteur F

- le facteur F peut s'insérer dans le chromosome et la bactérie devient Hfr à haute fréquence de recombinaison : le chromosome bactérien peut alors être transféré à la réceptrice (totalité en environ 120 minutes).

Le facteur F est alors transféré en dernier donc rarement car le processus est le plus souvent interrompu avant que la totalité de l'ADN chromosomique ait été transférée. L'ordre des caractères transférés est toujours le même et correspond à la disposition des caractères sur le chromosome : « cartographie » du chromosome.

TRANSFERT de MATERIEL GENETIQUE par CONJUGAISON

transfert d'un plasmide portant un gène de résistance à Amoxicilline (A)

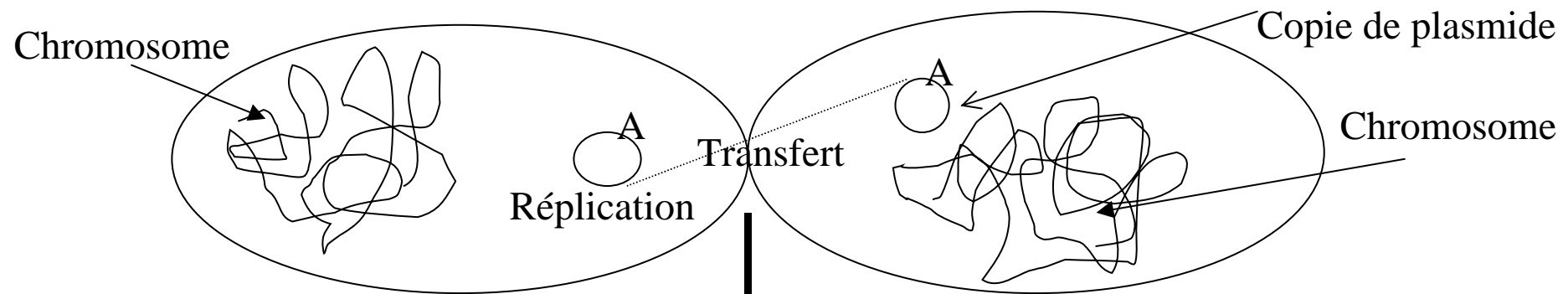


PHENOTYPES

R

S

AVANT CONJUGAISON



PHENOTYPES

R

R

APRES CONJUGAISON

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

DCEM1 15/10/2007

MODALITES d 'ACQUISITION de RESISTANCE

**RESISTANCES qui ne peuvent pas être acquises par TRANSFERT
seulement par MUTATION :**

acide fusidique
rifamycines

RESISTANCES qui peuvent être acquises par TRANSFERT :

β -lactamines
aminoglycosides
cyclines
chloramphénicol
triméthoprim / sulfamides
macrolides
quinolones / fluoroquinolones

TRANSFORMATION

- Transfert *in vivo* ou *in vitro* d 'ADN nu, en solution, d 'une bactérie à une autre.
- Mécanisme découvert par Griffith en 1928 (transfert de matériel) et par Avery, McLeod et McCarty(en 1944) qui montrent qu'il s'agit d 'ADN
- Cet ADN peut coder pour un caractère de résistance aux antibiotiques ou antiseptiques, par exemple. Mais presque tous les caractères peuvent être ainsi transférés (virulence, caractères métaboliques)
- L 'ADN doit avoir une taille minimum ($5 \cdot 10^6$ daltons) et être bicaténaire
- La bactérie réceptrice doit être dans un état particulier, dit état de compétence.
- La transformation peut être ***naturelle*** (pneumocoque, gonocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae*...) transfert actif et spécifique, ou ***artificielle***, transfert passif et non spécifique (utilisée en biologie moléculaire pour transférer des caractères d 'une bactérie à étudier à une autre bactérie, compétente, dont les caractères sont connus, *Escherichia coli*, par exemple)

TRANSDUCTION

- Transfert de gènes bactériens d'une bactérie donatrice vers une bactérie réceptrice par l'intermédiaire d'un bactériophage ou phage transducteur.
- Les bactériophages sont des virus spécifiques des bactéries qui pénètrent, dans les bactéries, se multiplient, en utilisant leur machinerie cellulaire, puis provoquent leur lyse et sont libérés .
- Il existe la **transduction généralisée**, non spécifique. Un fragment d'ADN bactérien au hasard est incorporé dans la capsid du bactériophage puis introduit dans la bactérie réceptrice :
soit ce fragment s'intègre dans le chromosome bactérien, s'il y a homologie = **transduction complète**, transmissible.
soit il ne s'intègre pas et ne sera transmis qu'à une bactérie de la descendance, mais s'exprimera. Il y aura dilution dans la descendance puis disparition = **transduction abortive**.
- Il existe une **transduction spécialisée**, due à des phages tempérés, comme le phage λ , qui ne transmet que quelques caractères qui seront intégrés à la bactérie réceptrice et seront transmis à sa descendance.

CONVERSION LYSOGENIQUE

- **Apparition de caractères nouveaux** chez une bactérie infectée par un bactériophage tempéré.

Le caractère transmis vient du bactériophage, pas de la bactérie

- **Addition** de matériel génétique, pas substitution.

Le bactériophage soit s '**intègre** à l 'état de **prophage**, soit se réplique de façon autonome au sein de la bactérie

- Nombreux exemples de conversion lysogénique responsable de la **pathogénicité** chez certaines souches bactériennes :

Corynebacterium diphtheriae : prophage responsable de la sécrétion de toxine.

Streptococcus pyogenes (scarlatine) : toxine érythrogène...

SÉLECTION de BACTÉRIES RÉSISTANTES aux ANTIBIOTIQUES

Grand problème de pratique courante hospitalière, mais aussi en ville

- > L'emploi d'un ATB élimine les bactéries sensibles au profit des **Résistantes** qui se multiplient = **PRESSION de SÉLECTION**
- Si la Résistance est **chromosomique** c'est seulement la descendance la bactérie mutée qui subsistera : donc une seule espèce sera touchée.
- Si la Résistance est **plasmidique** il y a passage du plasmide d'une espèce bactérienne à d'autres + ou - proches, par conjugaison et, dans le cas où le plasmide code pour la résistance à plusieurs antibiotiques, rapidement, en quelques heures, **toute la flore** du patient deviendra **résistante**, non seulement à l'ATB administré, **mais aussi à d'autres ATB** dont les gènes de R sont portés par le même plasmide !

---> **La prescription d'un antibiotique n'est jamais anodine**

---> **Ne pas prescrire n'importe quel ATB** (en fonction passage

Dr M. Hornstein UFR de BOBIGNY

du dernier visiteur médical par exemple)

QUELQUES RÈGLES d'ANTIBIOTHÉRAPIE

MAÎTRISE de la PRESCRIPTION

- INFECTION GRAVE OU FOYER AVEC FORTE CONCENTRATION

> ou = 10^7 bactéries ---> Association d'antibiotiques

* Évite la sélection de MUTANTS résistants car la probabilité de double-mutation est faible ($10^{-7} \times 10^{-7} = 10^{-14}$)

* Si on a 10^7 bactéries au foyer, une monothérapie n'empêchera pas l'émergence spontanée d'un mutant R à l'antibiotique et la sélection de celui-ci par élimination des bactéries sensibles

* L'association permet une synergie entre les deux ATB

- INFECTION BÉNIGNE OU À FAIBLE CONCENTRATION $\leq 10^6$ bact.

---> Monothérapie par antibiotique à spectre le **plus étroit possible**

* l'emploi d'un ATB à large spectre sélectionne les bactéries porteuses de plasmides de résistance à cet ATB et souvent à d'autres

* l'emploi de deux ATB augmente la pression de sélection