

2ème année

Centre hospitalo universitaire

Dr. Benbadis – Constantine

Service de microbiologie

Dr A.Lezzar

L.Y

MECANISME DE RESISTANCE DES BACTERIES

Par définition, un antibiotique exerce une activité antibactérienne sur diverses espèces plus ou moins nombreuses.

Plus le nombre de bactéries sur lesquelles agira l'antibiotique sera grand, plus large sera son spectre d'activité et inversement.

Les espèces bactériennes insensibles, donc en dehors du spectre, représentent la résistance naturelle.

Si des résistances apparaissent au sein d'espèces incluses dans le spectre d'activité, ces résistances seront dite acquises.

Plusieurs grands mécanismes sont susceptibles d'être utilisés par une bactérie pour résister à un antibiotique :

- Modification de la pénétration de l'antibiotique.
- Modification de la molécule qui constitue la cible de l'antibiotique.
- Production d'une enzyme capable d'inactiver la molécule d'antibiotique.

1- Résistance naturelle :

Parmi les bactéries présentant une résistance naturelle aux antibiotiques, il faut distinguer les bactéries tolérant à un antibiotique des bactéries détruisant un antibiotique.

1-1 Tolérance à certains antibiotiques :

La membrane cellulaire externe peut barrer ou limiter l'accès des molécules d'antibiotiques. Cette perméabilité moindre explique que certains groupes de bactéries soient à l'abri de l'action toxique exercée par des antibiotiques. Ce phénomène est surtout fréquent chez les BGN.

Ex : Pénicilline G inactive sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

1-2 Destruction de l'antibiotique :

Certaines bactéries sont résistantes parce qu'elles détruisent l'antibiotique. Ces bactéries possèdent dans leur patrimoine génétique l'information nécessaire à la synthèse d'une enzyme qui détruit l'antibiotique.

C'est le cas d'enzymes appelées bêta-lactamases (pénicillinases, céphalosporinases) dont l'information génétique est située sur l'ADN bactérien ou un locus bien précis.

- *Klebsiella* ----- pénicillinase
- *Enterobacter* ----- céphalosporinase
- *Pseudomonas aeruginosa* (céphalosporinases surtout)

Ces enzymes sont synthétisées constitutivement, elles sont parfois inductibles.

2- La résistance acquise :

2-1 définitions :

Une bactérie devient résistante à un antibiotique, lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de croître en présence d'une concentration significativement plus élevée de cet antibiotique.

On distingue deux types de résistance :

- La résistance chromosomique acquise.
- La résistance acquise extra chromosomique.

2-2 Résistance chromosomique acquise :

Il s'agit de l'apparition de bactéries résistantes à certains antibiotiques au sein d'espèces qui étaient initialement uniformément sensibles à ces antibiotiques.

L'acquisition de la résistance chromosomique intervient lors des mutations au niveau du chromosome bactérien (spontanées, rares, stables, héréditaires et dus au hasard, donc indépendant de l'emploi des antibiotiques).

** résistance par mutation chromosomique \longleftrightarrow un seul antibiotique à la fois.

Les antibiotiques les plus affectés par ce type de résistance sont : la streptomycine, l'acide nalidixique, la novobiocine et les rifamycines.

2-3 résistances acquises extra chromosomique due aux plasmides :

La résistance acquise extra-chromosomique dues aux plasmides se distingue de la résistance par mutation par deux caractéristiques principales :

** l'aptitude, par un plasmide à conférer la résistance a plusieurs antibiotiques : c'est la multi résistance.

** l'aptitude, pour un plasmide à se transférer dans une bactérie sensible par phénomène de conjugaison.

3- Mécanisme moléculaire de la résistance :

Le mécanisme le plus fréquemment impliqué dans la résistance est l'inactivation de l'antibiotique par production d'enzyme.

Le support génétique de ce type de résistance peut être chromosomique mais surtout extra chromosomique. Ainsi un plasmide de résistance aux antibiotiques pourra coder pour la production d'enzymes qui détruiront un ou plusieurs antibiotiques suivant la nature des enzymes produites.

3-1 Résistances aux bêta-lactamines et bêta-lactamases :

Les bêta-lactamases sont des enzymes capables de couper la liaison bêta-lactam, liaison essentielle à l'activité des pénicillines et de céphalosporines.

- Pénicillinases.
- Céphalosporinases.
- Bêta-lactamases à spectre élargi et carbapénémases : A, B et D.

3-2 Résistance aux aminosides (plasmidique) :

- Phosphotransférase (APH)
- Acétyl transférase (AAC)
- La nucléotidyl transférases (ANT).

3-3 Résistance au chloramphénicol :

Certains plasmides gouvernent la production d'une acétyltransférase qui inactive le chloramphénicol et le thiamphénicol.

- Défaut de transport de l'antibiotique.

3-4 Résistance aux tétracyclines :

- Inhibition du mécanisme de transport actif de la tétracycline (plasmidique chez BGN et inducible).

3-5 Résistance aux macrolides :

- BGN sont résistant naturellement aux macrolides.

- Plasmidique+++ (méthylase).

Cette résistance est constitutive (résistance d'emblée à tous les macrolides) ou bien inductible par de l'erythromycine.

3-6 Résistance aux sulfamides :

Augmentation de PAB (acide para aminobenzoïque) ou bien par une modification structural de la déhydrofolatesynthétase par phénomène de mutation chromosomique +++

3-7 Résistance aux triméthoprim :

- Résistance plasmidique.
- Il y a production d'une dihydrofolate réductase résistant au triméthoprim (TMP).

3-8 Quinolones :

La résistance n'a été jusqu'à maintenant observée que par mutation. Elle est le fait d'imperméabilité ou de modification des gyrases cibles moléculaire de l'action des quinolones (ADN gyrase et topoisomerase IV).

Cependant, un travail récent fait état d'une résistance plasmidique +++ (type QNRA, QNRB et QNRS).

3-9 Rifamycines :

Résistance uniquement par mutation par modification d'une sous-unité de l'ARN-polymérase.

Remarque : la nature plasmidique de la résistance n'a pas été observée par les agents antibactériens suivants :

- Polymyxine
- Furanes
- Acide nalidixique
- Acide fusidique

- Novobiocine
- Vancomycine

4- L'évolution de la résistance bactérienne :

Depuis l'apparition des antibiotiques, la résistance bactérienne s'est installée et n'a cessé d'évoluer ; différents facteurs ont favorisé cette évolution.

5- Facteurs favorisants :

- L'antibiothérapie :

Sélectionne les souches résistantes, cette pression constante de sélection a favorisé la diffusion.

C'est particulièrement vrai en milieu hospitalier où la fréquence des souches résistantes est la plus grande, car c'est là que l'antibiothérapie est largement utilisée.

Les services de réanimation, de soin intensifs et d'urologie peuvent être de véritables repaires de bactéries multi résistantes.

- Les bactéries résistantes sont présentes dans de nombreuses niches écologiques (animaux, plantes, eau, sols).

La pression de sélection s'exerce non seulement en médecine humaine mais aussi vétérinaire, de même dans l'industrie de l'alimentation animale.

Toute modification au niveau d'une niche écologique entraîne un phénomène analogue dans les autres niches.

Toute action entreprise dans le but de ralentir l'apparition de la résistance devrait donc s'exercer sur un plan général, tenant compte des échanges constants de bactéries d'une niche écologique à l'autre.