RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : GÈNES SANS FRONTIÈRES

par le Pr Patrice **Courvalin**[1]

L'évolution des bactéries vers la résistance est inévitable car elle représente un cas particulier de l'évolution générale des bactéries. Elle résulte de deux étapes indépendantes : l'émergence et la dissémination, quoique, et comme il sera présenté, le mécanisme de la première peut influencer largement le succès de la seconde. Par ailleurs les antibiotiques influent sur ces deux évènements. La résistance aux antibiotiques est secondaire à des mutations dans des gènes résidents de structure ou de régulation ou à l'acquisition horizontale d'information génétique étrangère.

La survenue de mutations est un mécanisme efficace de résistance. Elles sont considérées comme rares car surviennent à des fréquences faibles. Cependant, cette limitation est facilement contournée car, au cours des infections humaines, les populations bactériennes sont très importantes. Il a été montré récemment que le stress provoqué par de faibles concentrations d'antibiotiques entraînait une augmentation du taux de mutation. Les antibiotiques se comportent alors comme des mutagènes aléatoires responsables de la résistance à diverses classes d'antibiotiques alors que la bactérie reste sensible à la molécule utilisée.

Les antibiotiques peuvent également augmenter le transfert de gènes. De faibles concentrations induisent la transformation génétique chez *Streptococcus pneumoniae*, un processus qui permet l'incorporation dans la bactérie réceptrice et l'intégration dans le génome d'ADN exogène ; ce phénomène rend les mutations chromosomiques transférables. Il a été également montré que de faibles concentrations de tétracycline augmentaient, d'un facteur 10 à 100, à la fois *in vitro* au laboratoire et *in vivo* en modèle animal murin le transfert de transposons conjugatifs.

Ainsi donc, et par les mécanismes ci-dessus, la résistance, soit par mutation soit par acquisition de gène, peut être dramatiquement augmentée par la présence de faibles concentrations d'antibiotiques dans l'environnement des bactéries. Dans la mesure où la dissémination de la résistance est étroitement corrélée à l'ampleur de la pression de sélection, le seul espoir est d'essayer de retarder cette dissémination. Ceci laisse une seule recommandation : l'usage des antibiotiques doit être prudent, ciblé et raisonné.

[1] Directeur de l'Unité des Agents antibactériens de l'Institut Pasteur de Paris, membre de l'Académie des Technologies.