

# **La guerre aux bactéries résistantes : un combat sans merci!**

**Chantal Racine**

La guerre aux bactéries ne date pas d'hier, et nos pertes ont parfois été énormes : la Mort Noire (peste bubonique), au XIV<sup>e</sup> siècle, décima le tiers de la population en Europe ! Les médicaments ancestraux utilisés, le plus souvent des extraits de plantes, pouvaient parfois être très efficaces pour soulager les symptômes, mais c'est surtout notre système immunitaire qui nous permettait de gagner le combat... ou de le perdre!

Deuxième guerre mondiale : découverte de la bombe atomique. La guerre parallèle qui se déroule dans le monde microscopique a franchi un tournant décisif avec la découverte d'armes redoutables, que les microorganismes utilisaient déjà entre eux: les antibiotiques. Certains champignons microscopiques et bactéries (retrouvés surtout dans la terre) peuvent produire ces poisons naturels pour empêcher leurs ennemis de se multiplier. Nous nous sommes approprié ces armes antibiotiques pour lutter contre les infections bactériennes, très courantes suite aux blessures de guerre. De nombreux antibiotiques différents ont été découverts depuis, et nous avons continué à gagner les batailles contre nos ennemis microscopiques, dans la plupart des cas.

Malheureusement pour nous, heureusement pour les bactéries, la résistance s'est organisée chez les survivants. Même si des populations entières de bactéries ont été décimées par les armes antibiotiques, les bactéries qui ont survécu au combat sont plus résistantes que le reste de la troupe. Ce n'est pas nouveau : il y a toujours eu des bactéries plus résistantes aux antibiotiques que d'autres (évidemment, le microorganisme qui produit naturellement un antibiotique donné y est résistant !), mais l'utilisation massive d'antibiotiques, en tuant les bactéries plus sensibles, favorise les résistantes, qui ont alors moins de compétition et peuvent se multiplier rapidement. C'est donc ce qui s'est produit: les antibiotiques les plus anciens ont une action plus limitée actuellement, en raison du grand nombre de bactéries qui y sont résistantes. Sommes-nous revenus au point de départ, est-ce que les antibiotiques sont devenus inutiles, toutes ces batailles ont-elles été vaines? Non, certainement pas. Nous en savons plus que jamais sur l'ennemi, nous connaissons bien ses tactiques et nous développons de nouvelles armes antibactériennes.

## **Pour bien connaître l'ennemi**

Mais qu'est-ce qu'une bactérie au juste? Ce sont de petits organismes microscopiques, faits d'une seule petite cellule toute simple. En comparaison, notre corps est composé de milliards de cellules, toutes environ 10 000 fois plus grosses qu'une bactérie, même si elles ne mesurent qu'un dixième de millimètre de diamètre en moyenne. Mais les bactéries ont l'avantage du nombre : la flore intestinale d'un seul humain en santé contient plus de bactéries qu'il n'y a d'humains sur terre! Ces bactéries sont nos alliées, elles occupent le territoire et le protègent d'une invasion ennemie, comme des transfuges!

## **Trois mode d'attaque des antibiotiques**

Dans la grande variété des antibiotiques utilisés jusqu'à aujourd'hui, on peut identifier trois modes d'attaque principaux.

1. *La destruction de l'armure de la bactérie* : Les bactéries sont entourées d'une enveloppe rigide qu'on nomme paroi. La stratégie consiste à utiliser un antibiotique qui les empêche de construire cette paroi, ce qui les rend vulnérables. Une bactérie incapable de fabriquer sa paroi ne peut plus croître ni se diviser; elle finit par mourir.
2. *L'interception des munitions* : Les bactéries, comme tous les autres types de cellules, ont besoin de fabriquer des protéines pour se maintenir en vie. Les antibiotiques peuvent agir en bloquant la

synthèse des protéines, c'est-à-dire leur assemblage à partir des matériaux de base (les acides aminés). La cellule bactérienne ainsi privée de ses munitions ne peut plus fonctionner.

3. *Le brouillage des informations* : L'ADN, la molécule de l'information génétique qui définit les propriétés de tout organisme, doit se copier à chaque fois que la bactérie se divise. En effet les bactéries, pour se reproduire, se divisent simplement en 2 cellules plus petites, qui croissent à leur tour, pour se diviser chacune en deux autres cellules (ce qui en fait 4 en tout), et ainsi de suite. Les antibiotiques qui agissent à ce niveau vont empêcher la bactérie d'utiliser l'information contenue son ADN et ainsi empêcher toute reproduction.

Toutes ces stratégies semblent très efficaces pour lutter contre les bactéries, puisqu'elles n'altèrent aucun des processus que nous devons utiliser pour l'entretien, la réparation et la reproduction de nos propres cellules. Les antibiotiques s'attaquent à des processus cellulaires spécifiques aux bactéries. Mais alors, comment les bactéries font-elles encore pour résister aux puissances alliées?

### **Les mécanismes de la résistance bactérienne**

Les bactéries ayant développé une résistance à un antibiotique ou plus ont adopté divers mécanismes de défense.

1. *Le bunker* : l'antibiotique ne peut plus pénétrer à l'intérieur de la cellule pour atteindre sa cible. Ou alors, l'antibiotique peut entrer, mais la bactérie le rejette à mesure (un peu comme lorsqu'on relance la grenade envoyée par l'ennemi!).
2. *Le camouflage des cibles* : Comme des soldats en mission, les antibiotiques ont une cible spécifique dans la bactérie. Une modification de cette cible (comme le camouflage de bâtiments de guerre) empêchera l'antibiotique de la reconnaître et permettra à la bactérie de continuer à fabriquer ses munitions.
3. *Le déminage et désamorçage des bombes* : Certaines bactéries développent des façons de détruire les antibiotiques, les modifient de façon à ce qu'ils perdent toute efficacité, ou même les interceptent et les séquestrent !

### **Un langage codé difficile à intercepter pour les humains!**

Les bactéries peuvent, jusqu'à un certain point, créer des alliances pour mieux résister aux armes antibiotiques. Les recettes de la résistance sont conservées dans l'information génétique portée par l'ADN, et qui plus est, sous une forme facile à échanger et à copier: les plasmides. En effet, les bactéries ont un seul chromosome, circulaire, qui contient tous les gènes essentiels à leur survie. Mais elles ont souvent un ou plusieurs mini-chromosome(s) appelé(s) plasmide(s). Celui-ci peut être copié et transféré à une bactérie voisine, pour peu qu'elle ait des affinités avec la bactérie donneuse. C'est ce qui fait que la résistance à un antibiotique donné peut se répandre si facilement entre différentes populations bactériennes, et qu'aujourd'hui plusieurs types bactériens sont multi-résistants, c'est-à-dire résistants à plusieurs antibiotiques différents en même temps.

### **La riposte se met en place!**

Qu'à cela ne tienne, nous avons d'autres cordes à notre arc. Certes, nous pouvons augmenter les doses. Certes, il y a encore d'autres antibiotiques naturels à découvrir. Certes, nous pouvons combiner plusieurs antibiotiques différents pour en faire des cocktails (Molotov !), ou même les modifier chimiquement pour augmenter leur efficacité, mais il y a encore mieux !

Lorsqu'un mécanisme de résistance à un antibiotique est bien connu, on peut donner l'antibiotique associé à une substance qui déjoue la résistance. Par exemple, la pénicilline, contre laquelle plusieurs bactéries ont développé une anti-pénicilline nommée pénicillinase, peut être administrée avec une « anti-anti-pénicilline », l'acide clavulinique: c'est la combinaison amoxicilline (pénicilline) et clavulin (anti-pénicillinase). Comme si on lançait des missiles anti-anti-missiles bactériens ! D'autres produits exploitent le même principe de combinaison antibiotique-inhibiteur de résistance. On peut ainsi donner "une deuxième vie" à ces antibiotiques pour lesquels la résistance bactérienne est répandue.

Cette stratégie a pourtant ses limites: les antibiotiques "combinés" sont coûteux à mettre en place. Ils ont toujours le désavantage de sélectionner les résistants, puisqu'ils tuent toutes les bactéries sensibles. Et ils ont le défaut, tout comme les antibiotiques classiques, de détruire la flore bactérienne normale. Effectivement, les antibiotiques actuels tuent toutes les bactéries, les bonnes comme les mauvaises.

Il existe une nouvelle approche, plus respectueuse de cet équilibre délicat de notre flore bactérienne normale, qui consiste non pas à tuer les bactéries ou même les empêcher de croître et se reproduire, mais plutôt à les empêcher de faire des dégâts. Bien des bactéries, inoffensives dans certaines circonstances, peuvent, lorsque la situation change, devenir agressives et proclamer leur indépendance. Elles fabriquent alors des substances spécifiques de la virulence (Cela arrive, par exemple, lorsqu'on est déjà affaibli, ou lorsque les bactéries se retrouvent dans un endroit du corps où elles ne devraient pas être !). Un médicament bloquant très exactement la production de ces substances empêcherait les bactéries de devenir virulentes, et laisserait vivre toutes les bactéries inoffensives. Comme si on ne détruisait que les armes, sans perte de vies!

Certaines bactéries se concertent avant de déclencher une infection : elles attendent d'être en nombre suffisant (ce qu'elles vérifient par des signaux chimiques qu'elles s'envoient mutuellement) puis elles déclenchent leurs facteurs de virulence toutes en même temps. Des substances empêchant la production ou la diffusion de ces signaux neutraliseraient l'attaque.

### **Il n'y aura pas de traité de paix**

Il y aura toujours une lutte acharnée contre les agents infectieux. Les recherches intensives pour découvrir de nouvelles armes contre ces microorganismes qui nous causent du tort ne sont pas près de cesser. Comme c'est le propre du vivant d'évoluer et de s'adapter, il y aura toujours la possibilité qu'apparaissent de nouveaux agents infectieux qui seront résistants à nos médicaments et autres armes thérapeutiques. La "course aux armements" n'est pas illusoire, mais à elle seule elle ne peut tout régler. Il faut également orienter nos stratégies du côté de la recherche d'un équilibre harmonieux entre les bactéries et les humains. Vive les relations diplomatiques !