



La Résistance Bactérienne

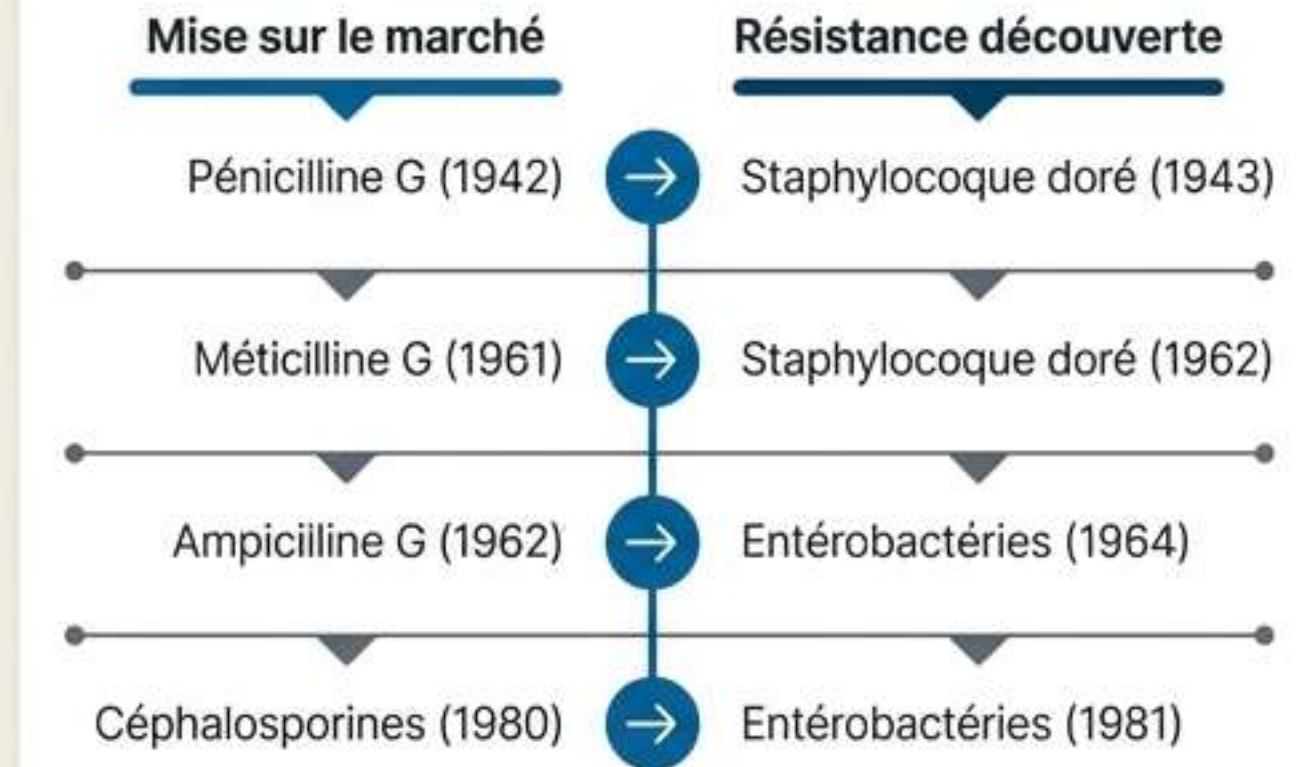
Armes, Tactiques et Stratégies d'un Enjeu de Santé Publique

Cours de Microbiologie, 2^{ème} année de médecine dentaire, 2025-2026.

Une Révolution Menacée

- La découverte des antibiotiques a été une révolution dans le traitement des maladies infectieuses.
- Cependant, l'apparition de la résistance a été quasi-immédiate, créant un combat permanent.
- Aujourd'hui, la résistance bactérienne est un problème majeur de santé publique [Q2].
- Cela a nécessité la mise en place de réseaux de surveillance nationaux (ex: A.A.R.N. en Algérie) et internationaux pour suivre l'évolution de la menace.

Évolution de la Résistance



Réseau Algérien de Surveillance
de la Résistance aux Antibiotiques

A.A.R.N.

Surveillance de la résistance
des bactéries aux antibiotiques

Une Réalité Tangible et Locale : La Résistance en Algérie

Présentation d'une mosaïque d'alertes critiques émises par le Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques (A.A.R.N.), illustrant l'émergence de résistances dangereuses sur le territoire national.

ALERTE du 18 Mars 2012

Première Souche d'*Acinetobacter baumannii* d'origine algérienne productrice de metallo-beta-lactamase de type NDM

Nous signalons deux souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes de haut niveau aux carbapénèmes.

- La première, isolée en France chez un patient originaire d'Algérie (Oran), (hospitalisation), admis pour un traumatisme crânien suite à un accident de la circulation ("").
- La seconde, isolée chez un patient originaire d'Algérie, transféré en Belgique pour des soins. Le patient souffrait également d'un traumatisme suite à un accident de la circulation ("").

Le mécanisme de résistance de ces deux souches d'*Acinetobacter baumannii* est lié à la production d'une enzyme, initialement décrite chez *K. pneumoniae* et *E. coli*, à savoir la NDM-1, originaire d'Inde, d'Allemagne, d'Égypte, d'Oman et d'Israël.

Selon les auteurs, l'étude génétique de ces souches ne montre pas de lien de parenté avec la souche algérienne avec une autre souche d'*Acinetobacter baumannii*.

La résistance bactérienne aux carbapénèmes se propage de plus en plus. Cette émergence de nouvelles mécanismes de résistance est une alerte à prendre très au sérieux. Les règles d'hygiène en milieu hospitalier pour en atténuer la dissémination.

Alerte NDM (2012)

ALERTE du 25 Novembre 2015

Souches d'*Escherichia coli* humaines et animales exprimant le gène de résistance plasmidique à la colistine mcr-1, isolées en Algérie.

Nous signalons la confirmation récente de l'existence de souches d'*E. coli* productrices de mcr-1 en Algérie. Il s'agit de :

- 2 souches vétérinaires d'origine aviaire isolées en 2015 chez la volaille (origine Skikda).
- 2 souches humaines isolées en 2015, appartiennent à un même clone ST-405, isolées dans l'Oranais. La première a été isolée d'un patient polytraumatisé hospitalisé à l'hôpital de Sidi Bel Abbès. La seconde à partir d'une spermoculture d'un patient sans lien avec l'hôpital.

Nous rappelons que la résistance plasmidique à la colistine est de description récente (Novembre 2015, Liu et al). Elle a été plus fréquemment rapportée en milieu vétérinaire en rapport avec l'utilisation intensive de cette molécule. Elle est essentiellement observée chez *E. coli* (et plus rarement chez d'autres espèces d'entérobactéries comme *K. pneumoniae* et *Salmonella* spp).

La colistine est souvent le dernier rempart pour traiter les infections à BMR. L'émergence de la résistance plasmidique à cet antibiotique dans notre contexte actuel de résistance (fréquence importante d'isolement des ESSE et émergence des EPC) représente une menace à prendre très au sérieux.

1 Clotan AD, Chabou S, Okdeh L, Morand S, Roisin JM. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. Lancet Infect Dis. 2018;16(2):147. DOI: 10.1016/j.s1473-3099(18)30540-8 PMID: 29711890

Alerte Colistine mcr-1 (2016)



ACTUALITÉ - ALERTE | 11 AVRIL 2022

ALERTE Du 07 Janvier 2018

Souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à la colistine.

Nous signalons l'isolement de souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à la colistine, chez des patients hospitalisés dans des hôpitaux algériens :

- Première souche publiée en 2015*, présentant une

Alertes 2018



ACTUALITÉ - ALERTE | 11 AVRIL 2022

ALERTE Du 17 Juin 2018

Alerte *Salmonella* Heidelberg productrice de carbapénémase.

Nous signalons l'isolement de 2 souches de *Salmonella* Heidelberg, à partir de 2 coprocultures, au niveau du Service de Microbiologie du CHU Ben Badis (Constantine). Ces prélèvements proviennent d'un service

Alertes 2018



ACTUALITÉ - ALERTE | 5 JANVIER 2025

ALERTE Du 06 Janvier 2025

Émergence de *Klebsiella pneumoniae* Toto-Résistantes en milieu hospitalier

Nous signalons la confirmation de deux souches de *Klebsiella pneumoniae* Toto-Résistantes isolées d'infections urinaires (urines et sonde urinaire) chez des patients hospitalisés dans un même hôpital au nord du pays. Ces souches productrices de carbapénémases OXA-48 et NDM appartiennent au ST-383.

Les souches sont résistantes aux antibiotiques suivants: bêta-lactamines, colistine, tétracycline, gentamicine, amikacine, tobramycine, nétilmicine, acide nalidixique, ciprofloxacine, lévofloxacine, chloramphénicol, triméthoprim, fosfomycine, cotrimoxazole, nitrofurantoïne et tigécycline.

Alerte 2025 : Émergence de *Klebsiella pneumoniae* Toto-Résistantes en milieu hospitalier

Le Langage de la Bataille : Concepts Clés



Résistance Bactérienne :

Capacité d'une souche à supporter des concentrations d'antibiotiques nettement plus élevées que celles qui inhibent la majorité des souches de la même espèce.



Résistance Clinique :

À ne pas confondre avec la résistance bactérienne. C'est l'expression de la résistance *in vivo*, qui se traduit par un échec thérapeutique.



Mutation :

Modification brusque, spontanée et transmissible du matériel génétique (chromosome ou plasmide).

- C'est un phénomène rare, avec un taux de 10^{-6} à 10^{-9} [Q2]. Le résultat de ces mutations spontanées est l'un des moteurs de la résistance acquise.

L'Arsenal Génétique Mobile

Le support génétique, souvent extra-chromosomique, qui propage la résistance.

Plasmide :

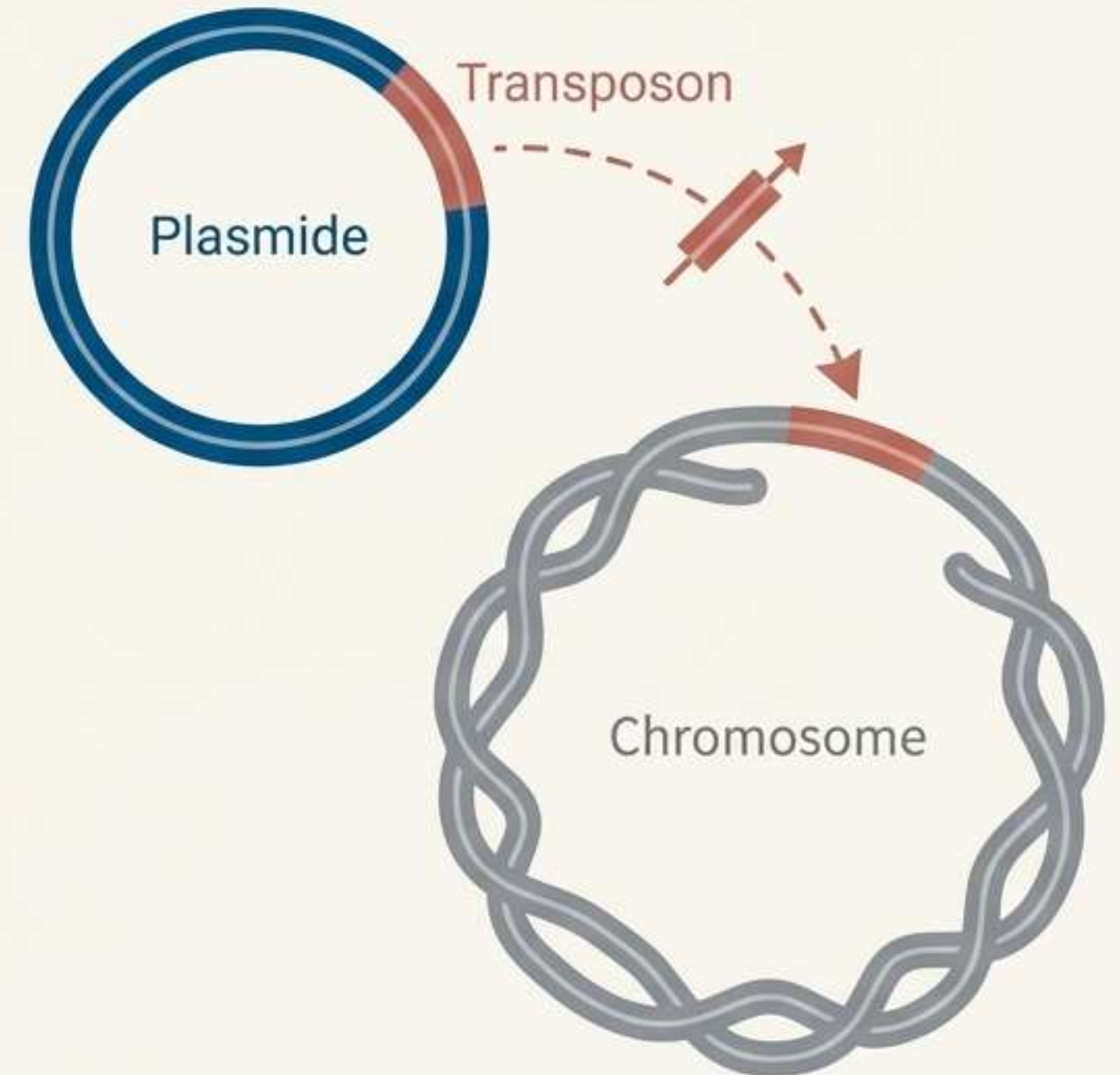
ADN double brin [Q21] extra-chromosomique [Q21], capable de s'auto-répliquer et d'être transféré d'une bactérie à une autre [Q7, Q9, Q14, Q21]. Peut véhiculer la résistance à plusieurs antibiotiques à la fois (multirésistance) [Q21].

Transposon :



"Gène sauteur", un segment d'ADN mobile qui peut se déplacer entre un plasmide et le chromosome. Ne peut pas s'auto-répliquer.

Intégron :

Système de "capture" et d'expression de gènes de résistance, appelés cassettes.



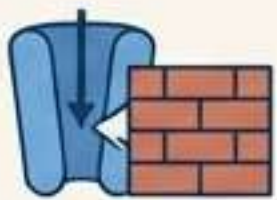
Innée ou Apprise : Les Deux Stratégies de la Résistance

Caractéristique	Résistance Naturelle (Intrinsèque) 	Résistance Acquise 
Définition	Caractère constant pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre [Q10]. Prévisible.	Apparition chez une souche normalement sensible. Imprévisible.
Support Génétique	Chromosome [Q13, Q20].	Chromosomique (mutation) ou extra-chromosomique (plasmide, transposon) [Q2].
Transmission	Verticale (de génération en génération) [Q10]. Non-transférable par conjugaison.	Souvent transférable horizontalement entre bactéries [Q7, Q9, Q14].
Exemple Clé	Imperméabilité de la membrane externe des Gram- à la vancomycine (grosse molécule) [Q6, Q16, Q19].	SARM acquérant le gène <i>mecA</i> pour résister à la méticilline.
Détection	Définit le spectre naturel de l'antibiotique.	Détectable par antibiogramme chez une souche qui devrait être sensible.

L'Anatomie de la Défense Bactérienne



- 1 Inactivation de l'antibiotique :**
Production d'enzymes (ex: β -lactamases) qui détruisent la molécule.

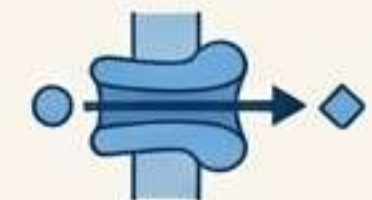


- 3 Diminution de la perméabilité :**
Modification ou suppression des canaux (porines) par lesquels l'antibiotique entre dans la cellule.

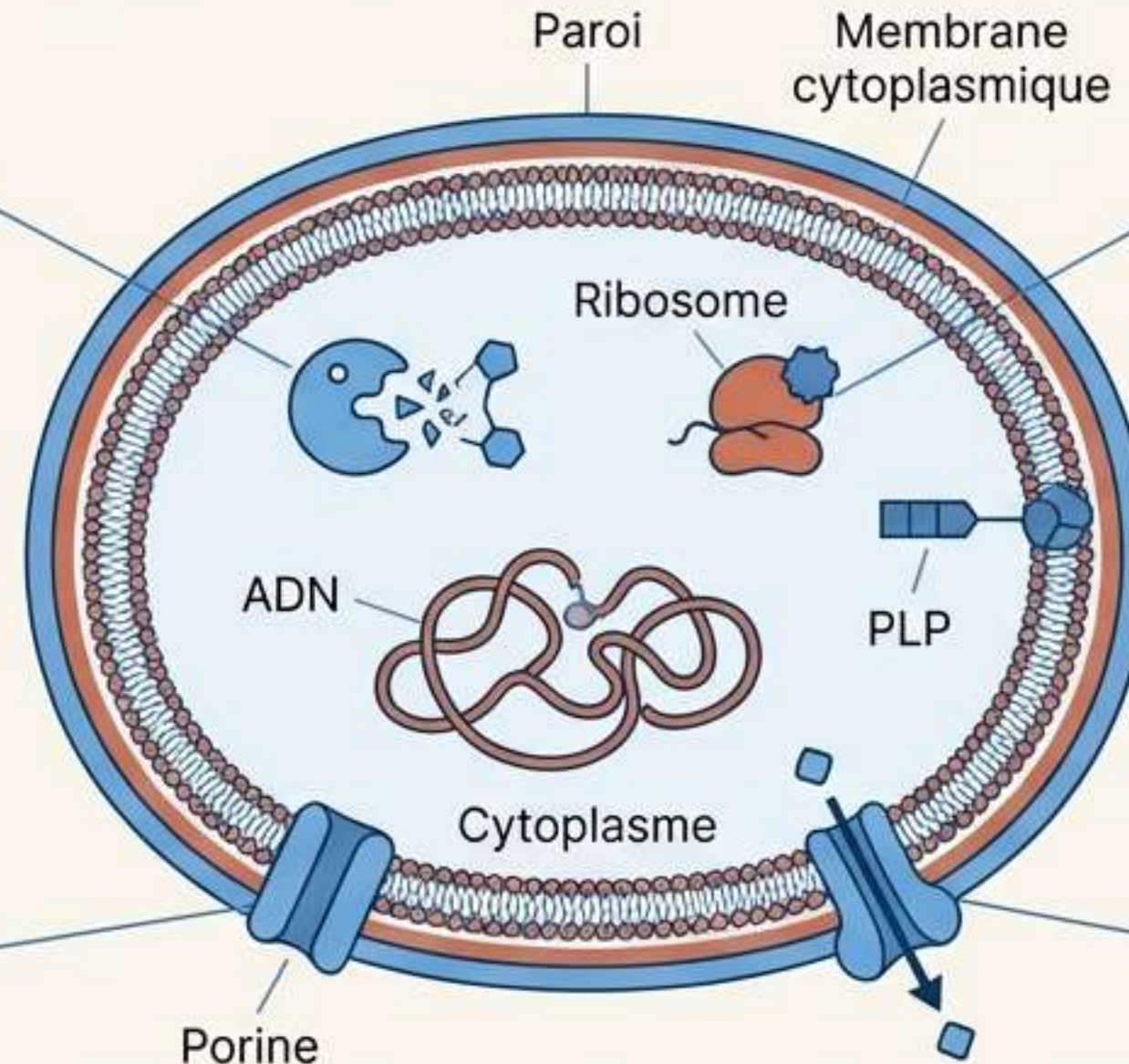


- 2 Modification de la cible :**
L'antibiotique ne peut plus se lier à sa cible car celle-ci a changé de forme.

Ce mécanisme *diminue* l'affinité de la cible pour l'antibiotique, il ne l'augmente pas [Q3].

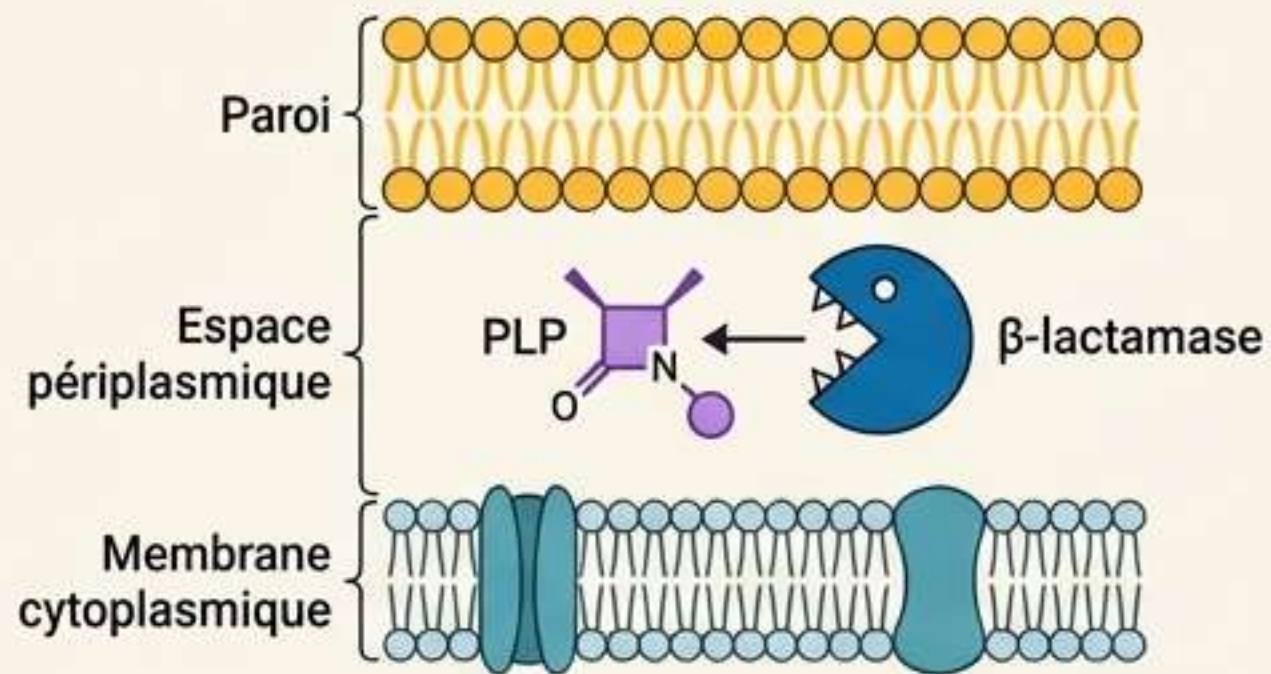


- 4 Efflux actif :**
Utilisation de pompes membranaires pour expulser activement l'antibiotique hors de la cellule.



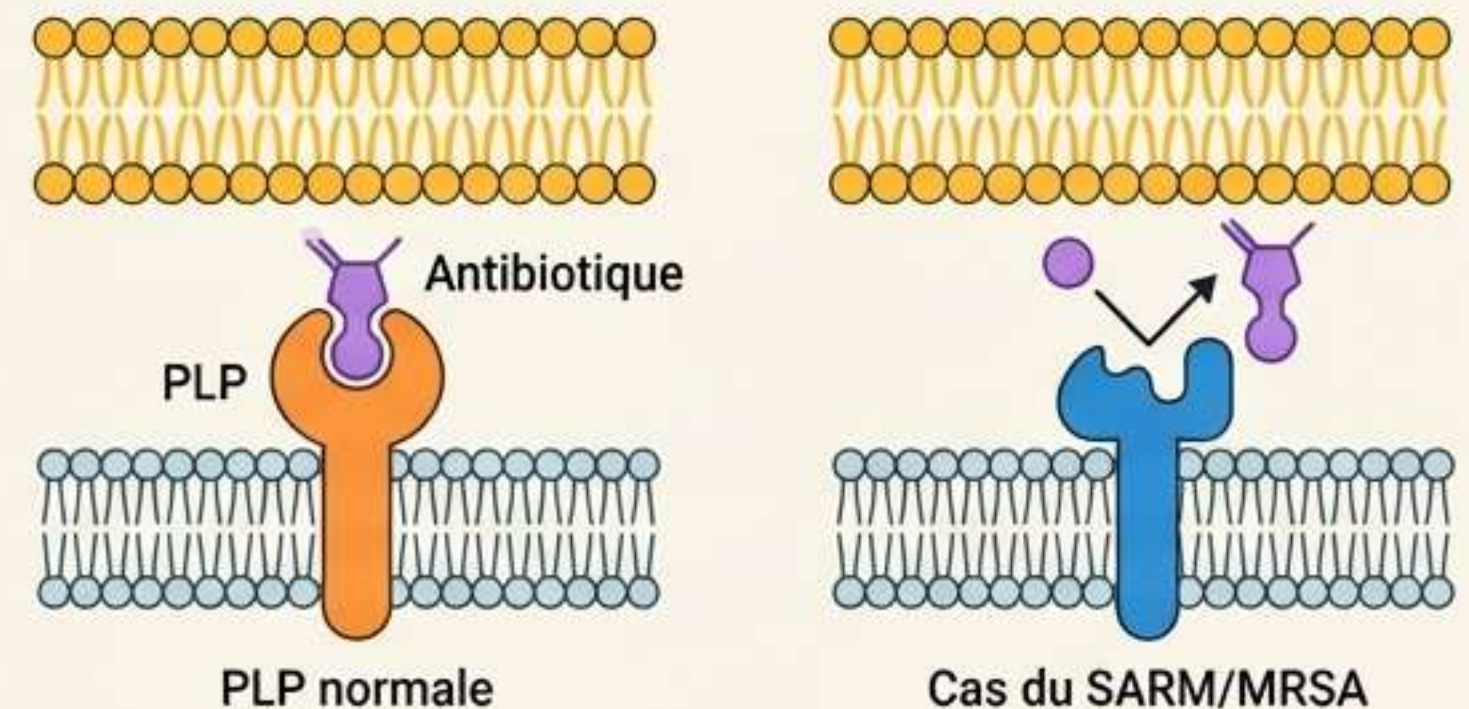
Focus 1 : Détruire l'Arme et Modifier la Serrure

Inactivation enzymatique (ex: β -lactamases)



- Mécanisme de résistance aux β -lactamines le plus fréquent.
- Chez *Staphylococcus aureus*, la pénicillinase inactive Pénicilline G, Ampicilline, Ticarcilline, etc.
- Cette enzyme n'inactive PAS les céphalosporines de 3ème génération [Q5, Q12].

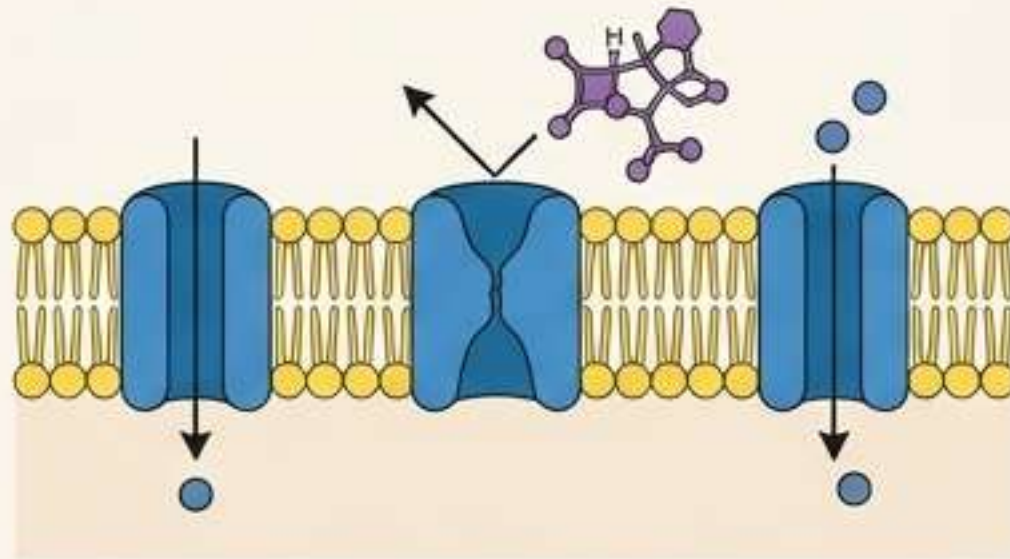
Modification de la cible (PLP - Protéine de Liaison à la Pénicilline)



- *S. pneumoniae* : Résistance à la pénicilline par modification progressive des PLP.
- **Cas du SARM/MSRA** : Acquisition d'une *nouvelle* cible, la PLP2a, codée par un gène chromosomique. Cette nouvelle PLP est insensible aux β -lactamines, conférant une résistance croisée à la quasi-totalité des molécules de cette famille [Q4, Q8, Q11, Q15, Q18].

Focus 2 : Verrouiller les Portes et Vider les Lieux

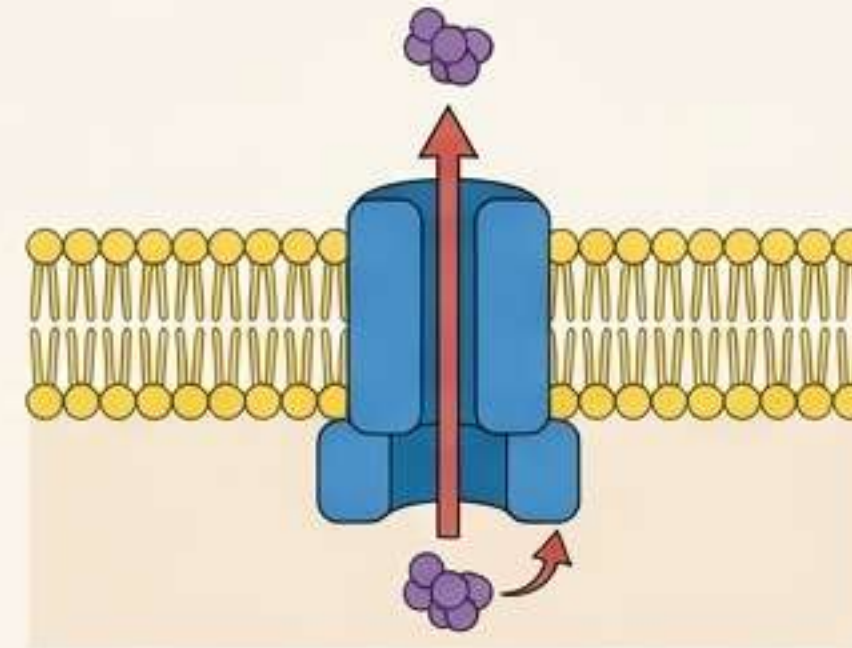
Diminution de la perméabilité (Modification des porines)



Principalement chez les bactéries à Gram négatif. La perte ou la modification de ces canaux d'entrée empêche les antibiotiques (β -lactamines, quinolones...) d'atteindre leur cible.

C'est l'un des mécanismes de résistance aux β -lactamines [Q1].

Efflux Actif



- Des pompes protéiques dans la membrane bactérienne expulsent activement les antibiotiques.
- Mécanisme majeur chez certaines espèces comme *P. aeruginosa*.

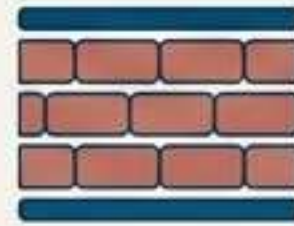
Note : La résistance aux β -lactamines peut impliquer l'efflux, mais n'est pas due *seulement* à ce mécanisme. Il est souvent combiné à d'autres [Q1].

Le Champ de Bataille : Résistance par Famille d'Antibiotiques



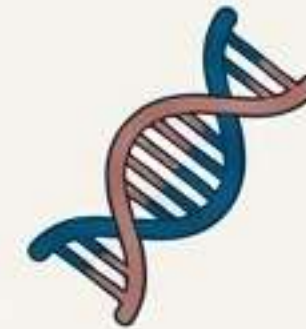
Aminosides

- Résistance naturelle chez les anaérobies stricts (ex: *Bacteroides fragilis* [Q17]) car le transport de l'antibiotique dans la cellule dépend de l'oxygène.
- Résistance acquise (fréquente chez les entérobactéries) par production d'enzymes inactivantes.



Glycopeptides (ex: Vancomycine)

- Naturellement inefficaces sur la majorité des bactéries à Gram négatif. La grosse molécule de vancomycine ne peut pas franchir leur membrane externe [Q6, Q16, Q19].



Quinolones

- Résistance acquise principalement par mutation de la cible (l'ADN gyrase) ou par efflux.
- En raison du taux de mutation élevé, l'association avec un autre antibiotique est recommandée lors de traitements prolongés.

Un Adversaire Particulier : La Forteresse M. tuberculosis

Résistance Naturelle Exceptionnelle :

Sa paroi, extrêmement riche en lipides, est naturellement imperméable à la plupart des antibiotiques.

Résistance Acquisée Spécifique :

Apparaît uniquement par mutation chromosomique (pas de transfert par plasmide).

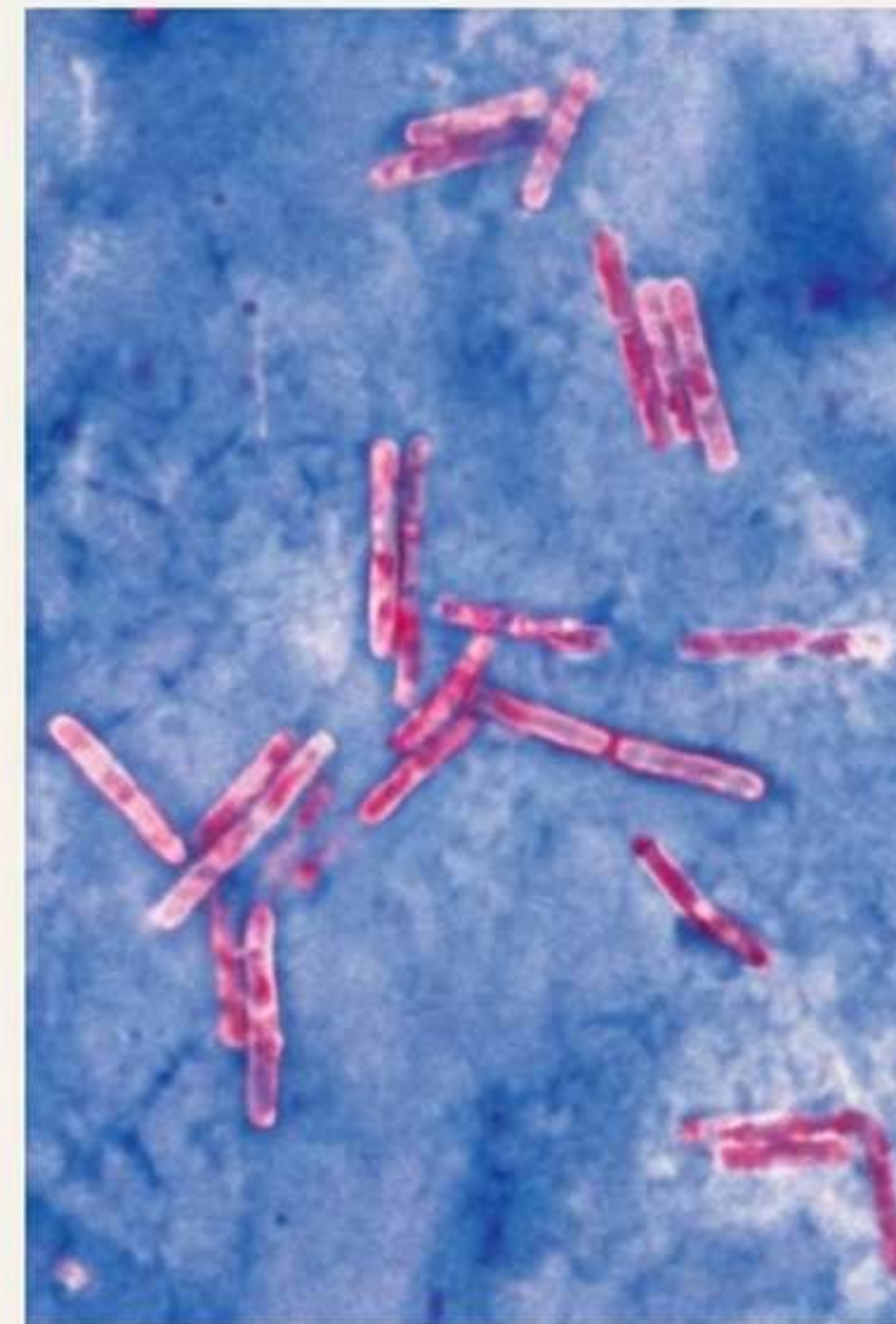
Le Problème Clinique :

La fréquence d'apparition de mutants spontanément résistants est élevée pour chaque antituberculeux pris isolément.

- Isoniazide : 1 / 10^6 bactéries
- Rifampicine : 1 / 10^8 bactéries

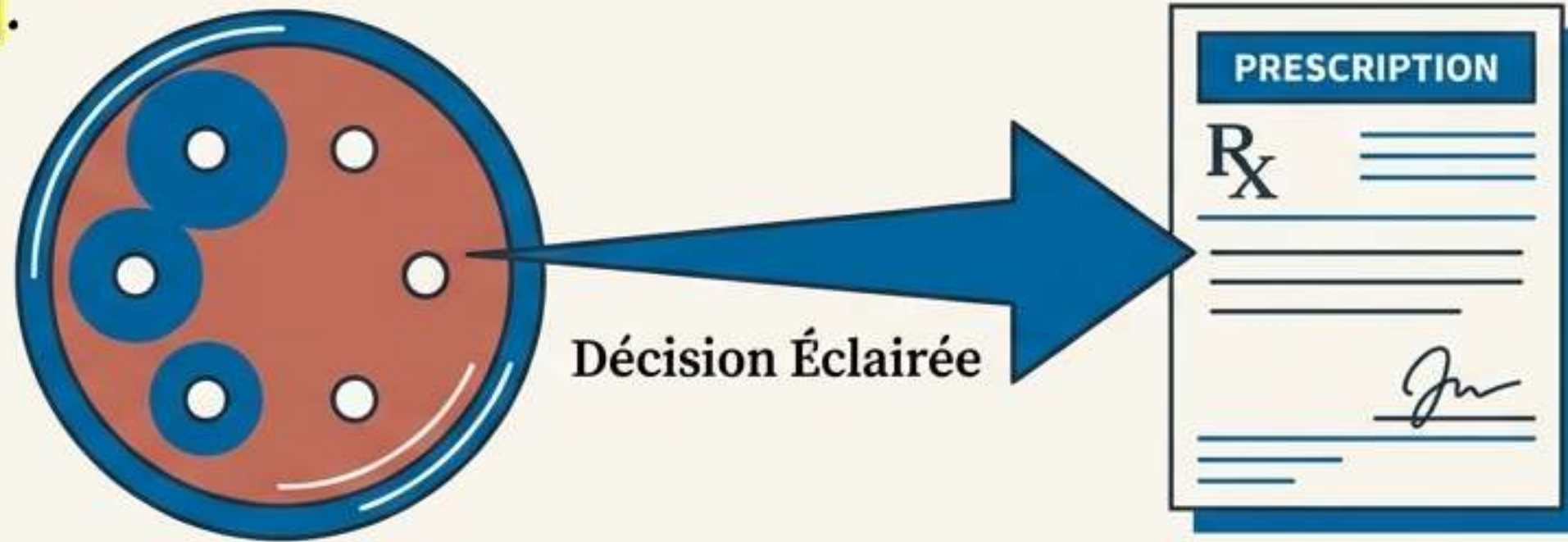
Conséquence Thérapeutique Incontournable :

La polythérapie (association de plusieurs antibiotiques) est **OBLIGATOIRE**. Une monothérapie conduit systématiquement à la sélection de mutants résistants et à l'échec du traitement.



Notre Stratégie dans la Course aux Armements

- La résistance est un phénomène naturel, mais son accélération est une conséquence directe de la pression de sélection exercée par une prescription non-rationnelle et anarchique des antibiotiques [Q2].



- Les bactéries possèdent une capacité d'adaptation et de transfert génétique phénoménale.

- Le principal moyen de lutte est une prescription judicieuse, réfléchie et contrôlée, idéalement guidée par un antibiogramme.

L'antibiogramme n'est pas seulement un test de laboratoire ; c'est notre principal outil stratégique pour choisir le bon traitement et endiguer la dissémination des résistances.

Références et Ressources

- Courvalin P, Leclercq R. AntibioGramme. Paris : ESKA ; 2012.
- F. Denis, et al. Bactériologie Médicale. Elsevier/Masson; 2011.
- Site de microbiologie médicale : www.microbes-edu.org
- Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques : www.aarn.pasteur.dz

