

La multirésistance aux antibiotiques des cocci à Gram positif est le principal facteur bactérien de dissémination des maladies infectieuses causées par les staphylocoques, streptocoques et entérocoques. L'escalade des résistances aux antibiotiques chez les cocci à Gram positif, est préoccupante du fait des mécanismes multiples utilisés, aussi élégants et efficaces les uns que les autres, amenant à s'interroger sur le devenir de la couverture antibiotique de demain. Les mécanismes de résistance bactérienne prennent largement le devant de la scène par rapport à la découverte de nouvelles molécules antibiotiques.

Les Staphylocoques ont développé déjà depuis plus de 4 décennies une résistance croisée à toutes les β -lactamines par l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger d'environ 30kb, le gène *mecA* et ses régulateurs, nécessaires à l'expression d'une protéine de liaison aux pénicillines (PLP) de faible affinité aux β -lactamines, la PLP2a. Le plus étonnant, est la capacité des staphylocoques de camoufler cette résistance par une expression hétérogène (seule une bactérie sur 10^4 à 10^5 exprime la PLP2a), la souche semble sensible à l'oxacilline sur l'antibiogramme, mais ne l'est pas, d'où des échecs thérapeutiques. Les bactériologistes, alarmés et conscients du risque thérapeutique de cette sous population, ont eu recours à plusieurs méthodes de détection (gélose hypersalée, température d'incubation à 30°, durée d'incubation prolongée jusqu'à 72h).

Ces dernières années, le problème de la résistance hétérogène a été résolu par la détection de la PLP2a par agglutination et par la PCR du gène *mecA* pour les laboratoires de statut aisé, et surtout par l'introduction systématique du disque de céfoxitine sur l'antibiogramme des staphylocoques, suite à la découverte de K. Okonogi en 1989, à savoir l'induction de la synthèse de PLP2a par la céfoxitine. Ce test est à la portée de tous, et il a été confirmé par de nombreuses équipes dans le monde. Attention, ce n'est qu'un simple répit avec les sous populations de staphylocoques car la résistance aux glycopeptides, exceptionnelle aujourd'hui, est dotée du même principe d'hétérogénéité.

D'autres gènes de résistance, jusqu'à 40kb, se sont greffés sur cet ADN étranger réalisant la cassette *mec* ou Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*) dont l'importance est devenue telle qu'elle permet d'identifier à ce jour 5 types de staphylocoques, et constitue actuellement un marqueur épidémiologique d'espèce des infections liées aux soins et des infections communautaires à staphylocoques. Par son environnement variable, ce nouveau déterminant apporte à la fois la résistance aux β -lactamines, aminosides, érythromycine, tétracycline et métaux lourds.

Un même mécanisme d'acquisition de gènes étrangers, mais par recombinaison légitime, est responsable de la résistance aux β -lactamines chez les streptocoques.

Parmi les streptocoques, ceux qui posent le plus de problèmes de résistance sont les streptocoques oraux ou streptocoques viridans (18 espèces réparties en groupes). La principale étiologie bactérienne des endocardites est représentée par les streptocoques oraux. *S. pneumoniae* appartient au groupe mitis et a une apparenté très étroite avec *S. oralis* et *S. mitis*. Ces streptocoques sont devenus résistants à la pénicilline et constituent, du fait de leur cohabitation avec *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* un réservoir de résistance pour ces microorganismes respiratoires pathogènes. L'absorption de l'ADN de ces espèces présentes dans la même niche écologique que *S. pneumoniae*, a conféré à ce pathogène de nouveaux gènes de synthèse des PLP, par un mécanisme multiple de transformation - recombinaison chromosomique à l'origine des « gènes mosaïques » des PLP du pneumocoque, responsable de sa sensibilité diminuée et de sa résistance à la pénicilline, amoxicilline et céfotaxime selon la PLP modifiée, estimées respectivement en 2007, en Tunisie, à 56%, 32% et 17%.

La transformation peut toucher d'autres gènes ménage, tel le phénotype sensible/résistant à l'optochine, démontré in vitro depuis 1994 par A. Fenoll par acquisition du gène de *S. oralis* codant pour une déshydrogénase insensible à l'optochine, pouvant amener à des erreurs diagnostiques. L'acquisition d'une nouvelle déshydrogénase, VanH, portée par un transposon avec d'autres gènes, est associée à la résistance inductible des entérocoques aux glycopeptides.

Cette résistance aux glycopeptides des entérocoques constitue leur point d'actualité. Elle a cependant l'avantage de ne pas être unanime mais variable selon le pays à la différence de la résistance des staphylocoques, streptocoques oraux et pneumocoques qui montrent une expansion mondiale. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) sont surtout observés aux Etats-Unis, ils sont peu rencontrés en France et exceptionnels en Tunisie. La gravité de cette résistance acquise concerne surtout *Enterococcus faecium*, peu sensible naturellement aux β -lactamines grâce à son hypersécrétion de PLP5 de faible affinité aux β -lactamines, amenant à des impasses thérapeutiques.

En janvier 2009, une alerte à cette bactérie a été lancée au CHU de Caen, en France où ont été recensés 13 patients porteurs d'ERV. Cette résistance épidémique est liée au recrutement de gènes divers (*vanH*, *vanA*, *vanX*) réalisant une unité d'expression génétique coordonnée ou opéron *van*, portée par des éléments génétiques autotransférables par conjugaison, plasmides et transposons, combinant leur mobilité pour une meilleure dissémination de la résistance à plusieurs antibiotiques.

A côté de ces mécanismes de résistances spécifiques d'espèces, nombreux sont communs et partagés par tous les cocci à Gram positif, tels la survenue de mutations dans des gènes endogènes (résistance aux fluoroquinolones ou à la rifampicine respectivement par altération des gènes de structure de l'ADN gyrase ou de la transcriptase). De même, la modulation de l'expression génétique au niveau transcriptionnel ou traductionnel (induction de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines de type B) portée par les différents gènes *erm* (erythromycin ribosome methylase) largement répandus chez les staphylocoques et les entérocoques ou les gènes d'efflux *mef* (macrolides efflux) associés à la résistance du pneumocoque à l'érythromycine (63% en 2007 en Tunisie).

Ainsi sous les attaques multiples des antibiotiques, les bactéries n'ont pas cessé d'évoluer et de s'échanger généreusement les nouvelles formules qu'elles ont imaginées pour se dérober à l'antibiothérapie.

Les laboratoires pharmaceutiques marquent déjà du retard dans l'invention de nouvelles molécules qui devraient viser maintenant de nouvelles cibles d'action chez les bactéries. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis une meilleure connaissance de la physiologie des bactéries, la bonne et rapide exploitation de ces données assurerait une ère post-antibio-multirésistance plus sereine à l'humanité. D'ici là, freinons cette course perdue contre les bactéries par une meilleure hygiène et par une prescription rationnelle des antibiotiques.

Pr. Assia Ben Hassen
Chef de laboratoire de Microbiologie
Centre de Greffe de Moelle - Tunis